



# Linee guida VACCINAZIONE DEL PAZIENTE ONCOLOGICO

Edizione 2024

In collaborazione con





**Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida  
Roma, 28 gennaio 2025**

<b>Coordinatore</b>	Angioletta Lasagna Oncologo Medico		SC Oncologia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia
<b>Segretario</b>	Alessio Cortellini Oncologo Medico		Oncologia Medica, Fondazione Policlinico Campus Bio-Medico ed Università Campus Bio-Medico, Roma
<b>Membri del panel di esperti</b>	Giuseppe Azzarello Oncologo Medico	AIOM	UOC Oncologia – Ematologia Oncologica, Ulss 3 Serenissima, Mirano (VE)
	Fausto Baldanti	AMCLI	Direttore UOC Microbiologia e Virologia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia
	Vincenzo Baldo	SIIt	Professore Ordinario di Igiene, Università degli Studi di Padova
	Roberto Bianco Oncologo Medico	AIOM	Oncologia, Policlinico Federico II, Napoli
	Davide Dalu Oncologo Medico	AIOM	Oncologia Medica, ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano
	Vincenzo Di Noia Oncologo Medico	AIOM	Oncologia, IFO - Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, Roma
	Elisabetta Gambale Oncologo Medico	AIOM	SC Oncologia Medica, Azienda Ospedaliera di Perugia
	Marcella Marletta	FAVO	Consigliere FAVO
	Alessandro Pastorino Oncologo Medico	AIOM	Oncologia, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova
	Alessandro Rossi MMG	SIMG	Medico di Medicina Generale
Loredana Sarmati	SIMIT	Professore Ordinario di Malattie Infettive, Università Tor Vergata, Roma	
<b>Revisori</b>	Massimo Andreoni	SIMIT	Professore Emerito di Malattie Infettive, Università Tor Vergata, Roma
	Giordano Beretta	AIOM	Dipartimento Onco-ematologico, UO Oncologia Medica, ASL Pescara, Presidio Ospedaliero Pescara
	Fabrizio Capuano	FAVO	Consigliere Comitato Esecutivo – Delegato Regionale FAVO Campania

	Paolo Castiglia	SIIt	Professore Ordinario di Igiene, Università degli Studi di Sassari
	Claudio Farina	AMCLI	Direttore SC Microbiologia e Virologia, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo
	Ignazio Grattagliano	SIMG	Medico di Medicina Generale
	Daniela Grosso	AIOM	Coordinatore Infermieristico, Centro Coordinamento Infermieri di Ricerca, Istituto Oncologico Veneto, Padova
	Paolo Pedrazzoli	AIOM	Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Università degli Studi Pavia; SC Oncologia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia
	Nicola Silvestris	AIOM	Dipartimento di Patologia Umana, UOC Oncologia Medica con Hospice, AO Universitaria G. Martino, Messina
<b>Gruppo metodologico</b>	Michela Cinquini		Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS - Valutazione e sintesi delle prove
	Ivan Moschetti		Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS - Valutazione e sintesi delle prove
	Veronica Andrea Fittipaldo		Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS -Ricerca bibliografica
	Antonino Carmelo Tralongo		Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS - Valutazione e sintesi delle prove
	Marta Monteforte		Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS - Valutazione e sintesi delle prove

## Indice

Come leggere le raccomandazioni .....	5
Scopo e obiettivi della Linea guida .....	7
<b>1. Introduzione</b> .....	9
1.1. Breve cenno sulle principali malattie vaccino-prevenibili .....	9
1.2. Panoramica sulla copertura vaccinale a livello nazionale .....	10
1.3. <i>Vaccine hesitancy</i> .....	12
1.4. <i>Counselling</i> vaccinale.....	12
1.5. Linee guida AIOM sulle vaccinazioni nel paziente oncologico .....	14
<b>2. Virus influenzale</b> .....	16
2.1. Introduzione.....	16
2.2. Vaccini anti-influenzali .....	17
<b>3. Malattia da pneumococco</b> .....	23
3.1. Introduzione.....	23
3.2. Vaccini anti-pneumococco.....	24
<b>4. Herpes zoster</b> .....	28
4.1. Introduzione.....	28
4.2. Vaccino anti-herpes zoster .....	29
<b>5. Human papilloma virus</b> .....	33
5.1. Introduzione.....	33
5.2. Vaccini anti-HPV .....	34
<b>6. SARS-CoV-2</b> .....	38
6.1. Introduzione.....	38
6.2. Vaccini anti-SARS-CoV-2 .....	40
6.3. Prove di efficacia di un ciclo vaccinale completo anti-SARS-CoV-2 nei pazienti affetti da tumori solidi.....	43
6.4. Prove di danno della vaccinazione anti-SARS-CoV-2 nei pazienti affetti da tumori solidi .....	47
6.5. Prove di accettabilità della vaccinazione anti-SARS-CoV-2 nei pazienti affetti da tumori solidi.....	49
<i>Appendice 1: Tabelle GRADE: evidence profile ed evidence to decision framework (solo per quesiti affrontati con l'approccio GRADE)</i> .....	53
<i>Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi</i> .....	146
<i>Appendice 3: LINEE GUIDA AIOM 2021. Finalità e caratteristiche. Metodologia applicata alle Linee guida AIOM</i> .....	153
<i>Appendice 4: Commenti dei revisori esterni</i> .....	180
<i>Appendice 5: Conflitti di interesse</i> .....	182

## Come leggere le raccomandazioni \*

Le raccomandazioni cliniche fondamentali vengono presentate in tabelle e vengono corredate dalla qualità delle evidenze a supporto e dalla forza della raccomandazione.

La riga d'intestazione della tabella è **arancione**, sia nel caso di applicazione dell'intero processo formale del metodo GRADE (vedi capitolo specifico), sia nel caso in cui la sola valutazione della qualità delle evidenze sia stata prodotta secondo le dimensioni suggerite dal metodo GRADE.

Qualità globale delle prove (1)	Raccomandazione clinica (2)	Forza della raccomandazione (3)
<b>ALTA</b>	I pazienti con tumore pN+ oppure sottoposti a intervento resettivo senza adeguata linfadenectomia (<D2) o anche R1 devono essere sottoposti a radiochemioterapia adiuvante (68, 73)	<b>Forte a favore</b>



### (1) QUALITÀ GLOBALE DELLE PROVE: PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE

Per raccomandazioni prodotte dal 2016, infatti, la tabella delle raccomandazioni si avvicina a quella derivante da tutto il processo formale GRADE (ALTA, MODERATA, BASSA, MOLTO BASSA).

### (2) RACCOMANDAZIONE CLINICA

Deve esprimere l'importanza clinica di un intervento/procedura. Dovrebbe essere formulata sulla base del PICO\* del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome). In alcuni casi può contenere delle specifiche per i sottogruppi, indicate con il simbolo √.

### QUESITI AFFRONTATI CON APPROCCIO FORMALE GRADE

Le raccomandazioni scaturite dall'applicazione di tutto il processo formale GRADE sono strutturate come nell'esempio sottostante.

<b>QUESITO xx: .....</b>
<b>RACCOMANDAZIONE:</b>
<b>Forza della raccomandazione:</b>
<b>Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:</b>
<i>Sono state rilevate le seguenti limitazioni:</i> <i>Conclusioni per motivare il bilancio beneficio/danno:</i>
<b>Implicazioni per le ricerche future:</b>
<b>Qualità delle prove</b> La qualità delle prove è stata giudicata ..... per i seguenti motivi:
<b>Qualità globale delle prove: .....</b>

### (3) FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE CLINICA

La forza della raccomandazione clinica viene graduata in base all'importanza clinica, su quattro livelli:

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
<b>Forte a favore</b>	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l’intervento xxx <b>dovrebbe</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L’intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
<b>Condizionata a favore</b>	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l’intervento xxx <b>può</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L’intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell’esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni)
<b>Condizionata a sfavore</b>	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l’intervento xxx <b>non dovrebbe</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L’intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)
<b>Forte a sfavore</b>	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l’intervento xxx <b>non deve</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L’intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza che i danni sono prevalenti sui benefici)

### CONFLITTO DI INTERESSE

Come da Manuale metodologico LG AIOM 2021, i membri del panel si astengono dalla votazione della forza della raccomandazione quando fanno parte dell’authorship di uno o più lavori considerati per la raccomandazione.

Nelle tabelle riassuntive delle raccomandazioni viene espressamente indicato il potenziale conflitto di interesse per ciascuna raccomandazione (vedi esempio sottostante).

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
<b>MODERATA</b>	In pazienti con melanoma in stadio IIIA (con metastasi al linfonodo sentinella di almeno 1 mm), IIIB, IIIC o IIID con mutazione BRAF V600 una terapia adiuvante con dabrafenib + trametinib dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica	<b>Forte a favore</b>
<b>COI: Astenuti per possibili conflitti di interesse: Dr. XX, Dr. YY</b>		

\* La descrizione completa della metodologia applicata alle LG AIOM e la modalità di formulazione del quesito clinico sono reperibili sul sito: [www.aiom.it/](http://www.aiom.it/)

GRADE = Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.

Le informazioni complete relative al processo GRADE (quando applicato) e le appendici con il flow della selezione dei lavori pertinenti sono riportate alla fine del documento.

## Scopo e obiettivi della Linea guida

Le finalità delle Linee guida AIOM sono:

1. Migliorare e standardizzare “la pratica clinica”.
2. Offrire al paziente sull’intero territorio nazionale la possibilità della “migliore cura”.
3. Garantire un riferimento basato sull’evidenza per le istituzioni nazionali e regionali, per gli organismi regolatori ed i “payers”.

Attualmente le Linee guida AIOM sono rivolte solo all’utilizzo medico, ma non ristretto al solo ambito oncologico. Sono disponibili da aprile 2015 nel sito di AIOM Fondazione opuscoli informativi per i pazienti, redatti dai singoli Gruppi di Lavoro delle Linee guida, in attesa di produrre anche Linee guida formali rivolte ai pazienti.

All’interno del testo, nella sezione di appartenenza, vengono riportati i quesiti clinici, ai quali la Linea guida intende rispondere, formulati secondo l’acronimo PICO.

Per i quesiti NON sviluppati con l’intero processo GRADE, ma per i quali solo la certezza delle prove è stata valutata secondo metodo GRADE, la forza della raccomandazione si basa su un consenso informale tra i membri del panel.

Per i quesiti affrontati con l’intero processo GRADE viene cercata ad hoc la letteratura riguardante i valori e preferenze dei pazienti. Qualora tale letteratura fosse assente, il rappresentante dei pazienti, insieme al resto del panel, esprime la sua opinione.

Le Linee Guida AIOM sulle vaccinazioni in oncologia hanno lo scopo di formulare alcune raccomandazioni per quanto riguarda le principali vaccinazioni da proporre al paziente oncologico. Il corretto utilizzo di questi vaccini riveste un ruolo di primaria importanza in termini di riduzione di morbilità, mortalità e costi.

Le principali aree di incertezza vengono approfondite o valutate con metodologia GRADE.



Per il SARS-CoV-2, alla luce del rapido evolversi della situazione epidemiologica, si è concordato tra tutte le Società scientifiche coinvolte di analizzare la letteratura, ponendo in risalto sia gli esiti di beneficio che di danno ottenuti dopo una rigorosa revisione della letteratura, senza però l'applicazione della metodologia GRADE e senza trarre i quesiti conclusivi come invece fatto per gli altri vaccini.

La popolazione cui la Linea guida si rivolge è rappresentata da soggetti con qualsiasi diagnosi di neoplasia solida.

Tale argomento, per la sua intrinseca natura, prevede la stretta collaborazione da parte di un team multidisciplinare composto da differenti figure sanitarie e non (oncologi, medici di medicina generale, infettivologi, virologi, microbiologi, igienisti, operatori infermieristici e associazioni dei pazienti).

## 1. Introduzione

### 1.1. Breve cenno sulle principali malattie vaccino-prevenibili

Le malattie vaccino-prevenibili sono per definizione tutte quelle patologie infettive per le quali esiste un vaccino preventivo di comprovata efficacia (1-3). L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) riporta una lista dei vaccini approvati, in grado di prevenire, o di contribuire a prevenire, e controllare 34 malattie infettive, definite nel *Global Vaccine Action Plan (GVAP)*, pubblicato nel 2012, con il proposito di ridurre le morti vaccino-prevenibili e garantire un accesso più equo alle vaccinazioni fra i Paesi non industrializzati (4).

Tale piano è stato contestualizzato nel Piano d'Azione Europeo per le Vaccinazioni 2015-2020 (EVAP) sviluppato dagli Stati membri e dal Gruppo Tecnico Consultivo Europeo sulle Vaccinazioni (*European Technical Advisory Group of Experts on Immunization, ETAGE*) e nell'Agenda europea dell'OMS per l'immunizzazione 2030 con lo scopo di fornire agli Stati membri una guida per la realizzazione dell'obiettivo di una Regione libera dalle malattie prevenibili da vaccinazione. Tra gli obiettivi si indica esplicitamente la necessità di prendere decisioni basate sulle evidenze (5).

Il Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2023-25 si basa su questi documenti internazionali che rappresentano un punto di riferimento nell'ambito delle politiche vaccinali e, assieme al relativo Calendario nazionale vaccinale, ha lo scopo primario di armonizzare le strategie vaccinali messe in atto nel Paese per garantire alla popolazione i pieni benefici derivanti dalla vaccinazione. Nel PNPV 2023-25 è ribadita l'importanza della promozione delle vaccinazioni nei gruppi di popolazione ad alto rischio per patologia, anche attraverso l'organizzazione di percorsi dedicati; nel Calendario vaccinale vengono indicate le vaccinazioni ricomprese nei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) per specifica patologia.

Ad oggi, fra le patologie vaccino-prevenibili di spiccata rilevanza epidemiologica per la popolazione oncologica adulta dei Paesi europei vi sono: l'influenza (causata prevalentemente dagli influenza virus di tipo A e B), il COVID-19 (Coronavirus Disease 2019, causata dal SARS-CoV-2 virus), le infezioni da pneumococco (causate da *streptococcus pneumoniae*), l'herpes zoster (HZ, causato dalla riattivazione dell'infezione da *varicella-zoster virus*) e le infezioni da *Human papilloma virus* (HPV).

I pazienti affetti da cancro presentano un rischio ben noto e più elevato di *vaccine preventable diseases* (VPD) rispetto alla popolazione generale (6). Le VPD possono causare gravi complicazioni a causa della compromissione del sistema immunitario, della malnutrizione e degli stessi trattamenti oncologici (7) e rappresentano un grave onere economico con un ritardo nel trattamento del tumore sottostante (8).

## 1.2 Panoramica sulla copertura vaccinale a livello nazionale

Le coperture vaccinali rappresentano un importante indicatore per le strategie di immunizzazione, in quanto forniscono informazioni in merito alla loro implementazione sul territorio e al potenziale beneficio clinico del sistema vaccinale. Gli obiettivi di vaccinazione sono definiti a livello internazionale dal GVAP (4) ed ulteriormente confermati in Italia dal PNPV 2017-2019 (9) e dal suo aggiornamento PNPV 2023-2025 (10), che forniscono valori target di copertura per ciascuna vaccinazione, per fascia di età. Più nel dettaglio, le raccomandazioni aggiornate individuano per la vaccinazione anti-epatite B (HBV) un obiettivo di copertura del 95% entro i 24 mesi di vita, per la vaccinazione completa anti-HPV un obiettivo di copertura del 95% entro i 15 anni di età, per la vaccinazione periodica anti-herpes zoster un obiettivo del 50% ai 65 anni di età, per la vaccinazione anti-pneumococcica un obiettivo del 75% ai 65 anni di età, e per la vaccinazione periodica anti-influenzale un obiettivo minimo del 75% ed uno ottimale del 95% per le persone di età uguale o maggiore ai 65 anni. Per quanto riguarda la vaccinazione anti-SARS-CoV-2, sebbene nel marzo 2021 la copertura auspicabile stimata fosse del 90% per l'intera popolazione italiana (11), dopo l'annuncio della risoluzione dell'emergenza sanitaria pubblica da parte dell'OMS non sono ancora stati chiaramente stabiliti gli obiettivi di copertura vaccinale periodica per fasce di età, sebbene la somministrazione di vaccini adattati alle nuove varianti virali XBB 1.5 per la campagna 2023-2024 sia stata raccomandata dal Ministero della Salute in tutte le persone di età uguale o superiore a 60 anni ed in diverse categorie a rischio, tra cui le persone affette da neoplasie solide (12).

La vaccinazione anti-HBV in età infantile è stata resa obbligatoria con la legge n. 165 del 27 maggio 1991. Dopo tale data in Italia si è osservato il raggiungimento di un tasso di copertura vaccinale ai 24 mesi ottimale ed anche superiore al 95% raccomandato, rimasto stazionario fino al 2013 (13). Successivamente si è registrato un calo delle coperture, seguito da un lieve incremento dopo la pubblicazione della legge n. 73/2017, rimanendo però ad oggi ad un livello inferiore a quello raccomandato (13), con gli ultimi dati

aggiornati all'anno 2021 che indicavano una copertura del 93-94% ai 24 mesi (14). La vaccinazione nelle persone adulte, nate prima dell'obbligo vaccinale, è raccomandata in determinate categorie a rischio. Le Linee guida nazionali prevedono la vaccinazione anti-HBV per tutti i migranti provenienti da Paesi endemici e, indipendentemente dalla provenienza, per i soggetti con fattori di rischio e le donne in gravidanza (13).

La campagna vaccinale anti-HPV è iniziata in Italia nel 2007-2008 con l'obiettivo di raggiungere una copertura vaccinale  $\geq 95\%$  in 5 anni. In Italia la vaccinazione anti-HPV è raccomandata a partire dagli 11 anni di età. Al dicembre 2021, il valore di copertura vaccinale (ciclo completo) nazionale per HPV nelle ragazze nate nel 2009 si attestava al 32,22%, mentre quello nelle ragazze nate nel 2008 raggiungeva il 53,53%. Gli stessi valori nei ragazzi sono risultati di 26,75% e 43,99% rispettivamente (15). Nella coorte utilizzata come riferimento da parte dell'OMS (nati nel 2005) la copertura per ciclo vaccinale completo nelle ragazze è risultata del 70,55% e nei ragazzi del 22,34% (15).

Per quanto riguarda la vaccinazione anti-HZ i dati di copertura vaccinale a disposizione sono più frammentari. Una recente analisi regionale (Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna), aggiornata al 2023 per persone di età maggiore o uguale a 65 anni, riporta un'adesione vaccinale media del 13,5% (16), e suggerisce un'inadeguata copertura, se paragonata a quella ottenuta in altri Paesi occidentali in risposta a campagne vaccinali dedicate alla popolazione anziana (17). Simili considerazioni possono essere fatte per la vaccinazione anti-pneumococco nella popolazione di età  $\geq 65$  anni o a rischio per patologie croniche, in cui vari report di campionamento diretto e indiretto suggeriscono una copertura vaccinale sotto la soglia desiderata, riportata in percentuali dall'8% al 46,6% (18-19).

I dati annuali di copertura vaccinale anti-influenzale per la popolazione generale e per quella di età  $\geq 65$  anni sono monitorati dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) (20). La copertura vaccinale nella popolazione generale è progressivamente cresciuta nell'ultimo decennio fino a toccare il 23,7% nella stagione 2020-2021 ed attestarsi al 20,2% nella stagione 2022-2023. Un simile trend positivo si è registrato nella popolazione over 65 anni, raggiungendo il 65,3% nel 2020-2021 ed il 56,7% per la stagione 2022-2023.

I dati del Ministero della Salute, aggiornati a settembre 2023, hanno mostrato una copertura ottimale anti-SARS-CoV-2 del 90,25% per la popolazione over 12 anni per il primo ciclo vaccinale completo, ma poi un successivo progressivo decremento di *uptake* con l'84,89% di copertura per la dose aggiuntiva "primo booster" e solo il 16,89% e l'8,61% per il "secondo booster" (quarta dose) e "terzo booster" (quinta dose),

rispettivamente (21). Se analizzata nel dettaglio come singola campagna vaccinale periodica 2023-2024 per fascia di età, la copertura aggiornata a gennaio 2024 risulta essere del 26,6% per la popolazione di età inferiore ai 60 anni, del 9,2% nella fascia di età fra i 60 ed i 69 anni, del 32,1% nella fascia di età fra i 70 ed i 79 anni e del 32,1% nella popolazione di età maggiore di 80 anni (22).

### **1.3 Vaccine hesitancy**

L'esitazione vaccinale è definita come “un ritardo nell'accettazione o nel rifiuto della vaccinazione nonostante la disponibilità di servizi vaccinali” ed è stata dichiarata dall'OMS nel 2019 una delle principali minacce alla salute globale (23). Le dinamiche associate all'esitazione vaccinale sono complesse e contesto-specifiche, e possono variare in seguito a fattori geografici e socio-economici (24). In particolare, i pazienti oncologici hanno espresso una serie di preoccupazioni che riguardano l'impatto dei vaccini sul cancro di base e sui trattamenti, nonché il potenziale effetto negativo dei trattamenti antitumorali sull'efficacia del vaccino. È inoltre evidente la preoccupazione per gli effetti collaterali associati al vaccino e per la possibilità che lo stesso vaccino possa interferire negativamente con le terapie oncologiche (25-26).

Essendo un fenomeno difficile da misurare con parametri affidabili e riproducibili, la letteratura a riguardo risulta essere frammentaria e limitata a studi di tipo “survey”, con importanti *bias* di misurazione, sulle vaccinazioni anti-influenzale (prevalenza di esitazione vaccinale dal 28,1% al 36,7%) (27) ed anti-SARS-CoV-2 (prevalenza di esitazione vaccinale dal 10,3% al 59,1%) (28). Una recente revisione della letteratura ha ulteriormente esplorato la prevalenza di esitazione vaccinale anti-SARS-CoV-2 nei pazienti oncologici, con dei tassi variabili dal 3,9% al 76,7% su 18 studi (media del 38,4%). Tale revisione ha inoltre messo in evidenza come mediamente i pazienti tengano in considerazione il consiglio del proprio oncologo, sottolineandone pertanto l'importanza nel ruolo di facilitatore (29).

### **1.4 Counselling vaccinale**

Il *counselling* vaccinale è uno strumento di promozione della salute e di prevenzione della malattia, che ha come scopo l'attivazione delle risorse della persona per affrontare problemi e attivare processi decisionali nell'ambito della vaccinazione. Come definito dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS), il *counselling* è un intervento che si basa sulla “relazione” e ha lo scopo fondamentale di attivare e/o riorganizzare le risorse della persona per affrontare in modo autonomo e consapevole problemi, situazioni di criticità, cambiamenti e

per favorire processi decisionali nel pieno rispetto dei suoi valori e dei suoi sistemi di riferimento. Pertanto lo scopo dell'intervento di *counselling* non è convincere, persuadere, consigliare o dare direttive, ma piuttosto facilitare, e si inserisce nel complesso contesto moderno “post-pandemico” in cui gli aspetti comunicativi, socio-culturali, inclusa l'esitazione vaccinale, possono impattare significativamente sull'adesione alle campagne di immunizzazione e quindi sull'efficacia delle strategie di prevenzione (30).

L'intervento di *counselling* è centrato sulla persona, sulla specificità delle esperienze che racconta e dei problemi che pone, ma anche sulle risorse e sulle opportunità che emergono dalla sua narrazione. Pertanto, per gli operatori sanitari è utile acquisire delle competenze in ambito di comunicazione incentrate su ascolto, accoglienza, informazione personalizzata, valorizzazione delle risorse, focalizzazione e definizione degli obiettivi, esplorazione delle soluzioni, facilitazione della decisione ed ampliamento delle scelte (30). Tali conoscenze teorico-pratiche di *counselling* devono però essere ispirate a principi e strategie comunicative “standardizzate” (30).

Per quanto riguarda la formazione in ambito di *counselling* vaccinale, i pochi dati disponibili suggeriscono che, ad oggi, in Italia la situazione risulta essere piuttosto frammentaria, con una generale necessità formativa espressa dagli operatori sanitari (31). Come già riportato in precedenza, i pazienti oncologici mediamente riferiscono di ritenere di grande importanza nell'adesione alle campagne vaccinali il consiglio del proprio oncologo curante (29), suggerendo quindi un grande potenziale del ruolo dell'oncologo, in rinforzo al medico di medicina generale/pediatra di libera scelta (MMG/PLS), nel garantire le coperture vaccinali. Nonostante ciò, una recente *survey* condotta su 114 oncologi medici italiani ha evidenziato che solo il 30% dei rispondenti abitualmente propone schedule di vaccinazione completa ai propri pazienti già dalla prima visita, il 41% non discute affatto le vaccinazioni ed il 29% raccomanda le vaccinazioni solo a specifiche categorie di pazienti (32), indicando come, nonostante tutte le evidenze e raccomandazioni circa la funzione e l'importanza del *counselling* vaccinale, esista ancora una forte carenza formativa a riguardo, specie fra gli oncologi medici, che rivestono invece un ruolo chiave.

Promuovere una formazione dedicata agli operatori sanitari sulla comunicazione assertiva, come auspicato dal DL 217 del 2019, è un *must*. La *survey* conferma sia le difficoltà dell'oncologo a dare un seguito operativo standardizzato alle linee di indirizzo dell'ISS, sia che talvolta i comportamenti dei pazienti possono essere letti come contraddittori ed ambigui. Per migliorare l'alleanza terapeutica, una delle proposte fatte è

quella di affidare il *counselling* vaccinale anche a professionisti della relazione d'aiuto, non solo medici, ed affidare agli oncologi la gestione delle "rassicurazioni cliniche" opportune.

## 1.5 Linee guida AIOM sulle vaccinazioni nel paziente oncologico

AIOM porta avanti la missione di promuovere la vaccinazione contro le principali VPD come da ultimi *position papers* pubblicati nel 2022 (33) e nel 2023 (34). Come lì ribadito, è importante sottolineare che preferibilmente un calendario di vaccinazioni dovrebbe essere programmato prima dell'inizio dei trattamenti oncologici e quindi sin già dalle prime visite. In questa prima versione di Linee guida AIOM sulle vaccinazioni nel paziente con neoplasia solida andremo a trattare i cinque principali vaccini raccomandati in ambito oncologico (anti-influenzale, anti-pneumococco, anti-SARS-CoV-2, anti-HZ e anti-HPV) riservandoci di ulteriormente ampliare il numero di vaccini considerati nelle edizioni successive. Per ogni vaccino andremo brevemente ad illustrare le principali caratteristiche dell'infezione che prevengono, la schedula vaccinale e quindi forniremo per ciascun vaccino le raccomandazioni inter-societarie (Associazione Italiana di Oncologia Medica, AIOM; Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali, SIMIT; Società Italiana di Igiene Medicina Preventiva e Sanità Pubblica, SItI; Associazione Microbiologi Clinici Italiani, AMCLI; Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie, SIMG).

## Bibliografia

1. Hickey PW. Introduction to vaccine preventable disease in children and adolescents. In: Elaine C, Stevens DL, eds. *Netter's Infectious Diseases (2<sup>nd</sup> Edition)*. Philadelphia: Elsevier, 2022; 2-4.
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Vaccine-Preventable Diseases, 2024. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/vaccine-preventable-diseases> (accessed 9 Jan 2024).
3. CDC Global Immunization. Vaccine-preventable diseases, 2023. Available from: <https://www.cdc.gov/global-immunization/diseases/index.html> (accessed 9 Oct 2024).
4. World Health Organization. Global Vaccine Action Plan. Available from: <https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/strategies/global-vaccine-action-plan> (accessed 9 Jan 2024).
5. World Health Organization Regional Office for Europe. European Vaccine Action Plan 2015-2020. Available from: [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/241044/WHO\\_EVAP\\_UK\\_v30\\_WEBx.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/241044/WHO_EVAP_UK_v30_WEBx.pdf) (accessed 27 Feb 2024).
6. Doherty M, Schmidt-Ott R, Santos JI, et al. Vaccination of special populations: protecting the vulnerable. *Vaccine*. 2016; 34(52):6681-90.
7. Zaorsky NG, Churilla TM, Egleston BL, et al. Causes of death among cancer patients. *Ann Oncol*. 2017; 28(2):400-7.
8. Kolobova I, Nyaku MK, Karakusevic A, et al. Burden of vaccine-preventable diseases among at-risk adult populations in the US. *Hum Vaccin Immunother*. 2022; 18(5):2054602.
9. Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2017-2019. 17 gennaio 2017. Available from: [https://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2571\\_allegato.pdf](https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2571_allegato.pdf) (accessed 11 Jan 2024).
10. Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2023-2025. 20 marzo 2023. Available from: <https://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato1679488094.pdf> (accessed 11 Jan 2024).
11. Vaccinazione anti-SARS-CoV-2/COVID-19. Piano Strategico. 24 marzo 2021. Available from: <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderPdf.spring?seriegu=SG&datagu=24/03/2021&redaz=21A01802&artp=1&art=1&subart=1&subart1=10&vers=1&prog=001> (accessed 11 Jan 2024).



12. Ministero della Salute. Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria. Indicazioni e raccomandazioni per la campagna di vaccinazione autunnale/invernale 2023/2024 anti-COVID-19. 27 settembre 2023. Available from: <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2023&codLeg=96278&parte=1%20&serie=null>
13. Istituto Superiore di Sanità. Vaccinazione anti epatite B: intervenire con più efficacia sui casi evitabili. 30 marzo 2023. Available from: <https://www.epicentro.iss.it/vaccini/casi-evitabili-epatite-b> (accessed 13 Jan 2024).
14. Ministero della Salute. Vaccinazioni dell'età pediatrica. Anno 2021 (coorte 2019). 27 settembre 2022. Available from: [https://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_tavole\\_20\\_10\\_0\\_file.pdf](https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_tavole_20_10_0_file.pdf)
15. Ministero della Salute. Coperture vaccinali al 31.12.2021 per HPV. Available from: [https://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_tavole\\_27\\_1\\_7\\_file.pdf](https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_tavole_27_1_7_file.pdf) (accessed 13 Jan 2024).
16. Ceccarelli A, Tamarri F, Angelini R, et al. Herpes zoster vaccine uptake and active campaign impact, a multicenter retrospective study in Italy. *Vaccines*. 2024; 12(1):51.
17. Amirthalingam G, Andrews N, Keel P, et al. Evaluation of the effect of the herpes zoster vaccination programme 3 years after its introduction in England: a population-based study. *Lancet Public Health*. 2018; 3(2):e82-e90.
18. Suitner C, Salvador Casara BG, Maggi S, et al. An independent study to compare compliance, attitudes, knowledge, and sources of knowledge about pneumococcal vaccinations among an Italian sample of older adults. *Vaccines*. 2022; 10(4):490.
19. Martinelli D, Tafuri S, Caputi G, et al. Eight years of active proposal of pneumococcal 23-valent polysaccharide vaccine: survey on coverage rate among elderly and chronic patients. *Am J Infect Control*. 2010; 38(4):e8-e15.
20. Ministero della Salute. Dati coperture vaccinali Influenza. 2024. Available from: <https://www.salute.gov.it/portale/influenza/dettaglioContenutiInfluenza.jsp?lingua=italiano&id=679&area=influenza&menu=vuoto> (accessed 17 Jan 2024).
21. Ministero della Salute. Report Vaccini Anti COVID-19, 2023.
22. GIMBE. Monitoraggio indipendente della campagna vaccinale anti-COVID-19. 2024. Available from: <https://coronavirus.gimbe.org/vaccini.it-IT.html> (accessed 17 Jan 2024).
23. MacDonald NE. Vaccine hesitancy: definition, scope and determinants. *Vaccine*. 2015; 33(34):4161-4.
24. Ruggeri K, Vanderslott S, Yamada Y, et al. Behavioural interventions to reduce vaccine hesitancy driven by misinformation on social media. *BMJ*. 2024; 384:e076542.
25. Brodziak A, Sigorski D, Osmola M, et al. Attitudes of patients with cancer towards vaccinations-results of online survey with special focus on the vaccination against COVID-19. *Vaccines (Basel)*. 2021; 9(5).
26. Zhuang W, Zhang J, Wei P, et al. Misconception contributed to COVID-19 vaccine hesitancy in patients with lung cancer or ground-glass opacity: a cross-sectional study of 324 Chinese patients. *Hum Vaccin Immunother*. 2021; 17(12):5016-23.
27. Capodici A, Montalti M, Soldà G, et al. Influenza vaccination landscape in Italy: a comprehensive study through the OBVIOUS project lens. *Hum Vacc Immunother*. 2023; 19(2):2252250.
28. Primieri C, Bietta C, Giacchetta I, et al. Determinants of COVID-19 vaccination acceptance or hesitancy in Italy: an overview of the current evidence. *Ann Ist Super Sanita*. 2023; 59(1):10-25.
29. Butow P, Shaw J, Bartley N, et al. Vaccine hesitancy in cancer patients: a rapid review. *Patient Educ Couns*. 2023; 111:107680.
30. Il counselling in ambito vaccinale. 2011. Available from: [https://www.epicentro.iss.it/vaccini/pdf/Il\\_counselling\\_in\\_ambito\\_vaccinale.pdf](https://www.epicentro.iss.it/vaccini/pdf/Il_counselling_in_ambito_vaccinale.pdf) (accessed 19 Jan 2024).
31. Serino L, Maurici M, D'Alò GL, et al. Healthcare workers training courses on vaccinations: a flexible format easily adaptable to different healthcare settings. *Vaccines (Basel)*. 2020; 8(3):514.
32. Lasagna A, Brunello A, Silvestris N, et al. Italian oncologists and vaccinations against infectious diseases: results of a survey of the Italian Association of Medical Oncology. *Tumori*. 2024; 110(1):60-8.
33. Pedrazzoli P, Lasagna A, Cassaniti I, et al. Vaccination for herpes zoster in patients with solid tumors: a position paper on the behalf of the Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). *ESMO Open*. 2022; 7(4):100548.
34. Pedrazzoli P, Lasagna A, Cassaniti I, et al. Vaccination for seasonal influenza, pneumococcal infection and SARS-CoV-2 in patients with solid tumors: recommendations of the Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). *ESMO Open*. 2023; 8(3):101215.



## 2. Virus influenzale

### 2.1 Introduzione

I virus dell'influenza appartengono alla famiglia Orthomyxoviridae; sono virus a singolo filamento di RNA a polarità negativa dotati di envelope esterno (1-2). Si riconoscono quattro tipi differenti di virus influenzali: il virus tipo A e il virus tipo B, responsabili della sintomatologia influenzale classica; il tipo C, generalmente causa di malattia lieve o asintomatica; il tipo D, la cui possibilità di infettare l'uomo non è ancora chiara (3).

I virus di tipo A circolano sia nell'uomo che in altre specie animali, sono ulteriormente suddivisibili in sottotipi in base alle differenze tra le proteine di superficie: emagglutinina (HA) e neuraminidasi (NA), verso le quali è rivolta la risposta immunitaria dei soggetti infettati o vaccinati. Ad oggi sono stati identificati 18 sottotipi di emagglutinina e 11 di neuraminidasi. I virus di tipo B sono presenti solo nell'uomo e non esistono sottotipi distinti nell'ambito delle loro proteine di superficie HA e NA (3).

I virus influenzali sono i principali responsabili delle infezioni respiratorie acute (*Acute Respiratory Infections*, ARI) che possono essere particolarmente gravi nei pazienti immunocompromessi con un rischio di ospedalizzazione 4 volte superiore rispetto ai soggetti immunocompetenti (4). La presenza di un tumore maligno, infatti, è un fattore predittivo indipendente di mortalità a 30 giorni in corso di polmonite virale (OR 2,26; IC95% 1,50-3,40) (5). Le infezioni respiratorie causate dai virus influenzali possono portare a complicanze sia polmonari (co-infezione virale da influenza con polmonite batterica acquisita in comunità, esacerbazione di asma e broncopneumopatia cronica ostruttiva, sindrome da distress respiratorio acuto [*Acute Distress Syndrome*, ARDS], *shock* settico e insufficienza multiorgano) che extrapolmonari (miosite, rabdomiolisi, epatite, eventi cerebrovascolari, miocardite, ecc.) (6-8).

La diagnostica molecolare è il *gold standard* per la diagnosi dell'influenza ed è raccomandata in caso di pazienti ospedalizzati (9). I tamponi nasofaringei sono più sensibili di quelli al cavo orale (10). In caso di risultato negativo, ma con un elevato sospetto di polmonite virale, è possibile effettuare lo studio molecolare su campioni da lavaggio broncoalveolare per ottenere la conferma diagnostica (9).

La terapia antivirale andrebbe iniziata il prima possibile (entro 48 ore), perché non vi è evidenza di beneficio se sono trascorsi più di 5 giorni dall'inizio della malattia (11). I farmaci antivirali per l'influenza sono più attivi sul virus influenzale A, meno sul B. L'oseltamivir è la prima scelta terapeutica; va somministrato per

via orale alla dose di 75 mg 2 volte al giorno per almeno 5 giorni, mentre una durata superiore va riservata ai pazienti con una condizione di immunocompromissione documentata o sospetta o in caso di ARDS (12).

## 2.2 Vaccini anti-influenzali

La vaccinazione rappresenta la migliore forma di prevenzione ed è raccomandata nei gruppi a rischio. I vaccini contro l'influenza stagionale sono preparati sulla base dei riscontri riguardanti la circolazione di virus influenzali in conformità con le indicazioni dell'OMS, sulla base delle informazioni epidemiologiche e virologiche raccolte dalla rete globale (*Global influenza surveillance & response system*) costituita da 149 Centri Nazionali per l'Influenza (*National Collaborating Centres for Influenza*).

Tutti i vaccini anti-influenzali disponibili in Italia sono stati autorizzati dall'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) e/o dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Ogni anno il Ministero della Salute emana la circolare "Prevenzione e controllo dell'influenza", elaborata dalla Direzione generale della Prevenzione Sanitaria, che contiene le raccomandazioni in tema di vaccinazione anti-influenzale e individua le categorie target alle quali offrire la vaccinazione in maniera attiva e gratuita. Le raccomandazioni annuali per l'uso dei vaccini anti-influenzali dipendono dalla revisione di una serie di aspetti, tra cui il carico della malattia influenzale e le popolazioni *target* per la vaccinazione, la sicurezza, immunogenicità ed efficacia dei vaccini anti-influenzali ed eventuali altri aspetti rilevanti.

La circolare per la stagione influenzale elenca inoltre le diverse tipologie di vaccino disponibili in Italia:

- **inattivato**: sono vaccini inattivati che possono essere sotto forma di split o subunità. I vaccini influenzali inattivati possono essere impiegati a partire dai 6 mesi di età e in tutte le fasi della gravidanza;
- **inattivato quadrivalente su colture cellulari**: vaccino ottenuto da colture cellulari ed autorizzato attualmente per l'uso in bambini e adulti di età superiore ai 2 anni;
- **inattivato quadrivalente adiuvato**: contiene l'adiuvante MF59, un'emulsione olio-in-acqua composta da squalene come fase oleosa. L'adiuvante ha lo scopo di aumentare la risposta immunitaria ed è indicato nei soggetti di età pari o superiore a 50 anni;
- **vivo attenuato**: è un vaccino vivo attenuato somministrato per via nasale ed è autorizzato in soggetti di età compresa tra 2 e 18 anni. I ceppi influenzali sono adattati al freddo e sensibili alla temperatura, in modo che si replichino nella mucosa nasale piuttosto che nel tratto respiratorio inferiore;

- **alto dosaggio:** è un vaccino split che contiene una quantità maggiore di antigene (60 mcg) per ciascun ceppo virale al fine di garantire una maggiore risposta immunitaria. È indicato nei soggetti di età pari o superiore a 60 anni;
- **quadrivalente ricombinante:** è prodotto tramite la tecnologia del DNA ricombinante con la produzione dell'emoagglutinina mediante tecniche di ingegneria genetica ed è somministrabile a partire dai 18 anni di età;
- **mRNA:** allo stato attuale sono in via di produzione vaccini basati su questa tecnologia.

Una sola dose di vaccino anti-influenzale è sufficiente per i soggetti di tutte le età, con esclusione dell'età infantile (sotto i 9 anni di età, mai vaccinati in precedenza, si raccomandano 2 dosi) (13-17).

In generale, i dati di letteratura indicano che i vaccini anti-influenzali forniscono generalmente una buona protezione nei confronti del virus influenzale B e A H1N1, tra cui anche il ceppo pandemico H1N1pdm09, mentre la protezione risulta essere inferiore nei confronti dei ceppi virali A H3N2. Le ragioni principali di una ridotta efficacia possono essere ricercate, oltre che nelle caratteristiche tipiche del virus H3N2, anche nella sua maggiore capacità di andare incontro a mutazioni attraverso il meccanismo del *drift* antigenico “naturale”, ma anche a mutazioni indotte dal suo adattamento e dalla sua replicazione, ai fini produttivi, che avviene nelle uova (mutazione *egg adaptive*).

Il *drift* antigenico (deriva antigenica) è un fenomeno tipico dei virus influenzali A e B, grazie al quale i virus vanno incontro a modifiche parziali dei loro antigeni superficiali, sfuggendo così alla risposta immune preesistente. Tale capacità di modificarsi rende più difficile la previsione del ceppo da inserire nel vaccino ed è il motivo per cui la composizione del vaccino viene fatta sulla base dei ceppi circolanti nell'anno precedente.

**Quesito 1 GRADE. Nei pazienti oncologici in corso di trattamento chemioterapico è raccomandato il vaccino anti-influenzale (vs nessun vaccino)?**

**Raccomandazione clinica:** Nei pazienti affetti da tumore solido in corso di trattamento chemioterapico l'uso del vaccino anti-influenzale dovrebbe essere preso in considerazione come prima opzione rispetto a nessun tipo di vaccinazione anti-influenzale.

**Forza della raccomandazione: FORTE A FAVORE**

**Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:**

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane Library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 24 ottobre 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 1334 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in *full-text* 8 lavori. Sono stati inclusi 2 studi osservazionali di confronto (18-19) e 4 studi osservazionali a singolo braccio (20-23). Negli studi esaminati sono stati presi in considerazione i seguenti esiti di beneficio: sopravvivenza globale, mortalità correlata all'influenza, casi influenzali in pazienti oncologici in corso di immunoterapia (con e senza conferma diagnostica in laboratorio). La mortalità per ogni causa è stata di 335 pazienti per 1000 nel gruppo non vaccinato vs 247 pazienti per 1000 nel gruppo vaccinato (OR 0,65) (18-19). La somministrazione del vaccino anti-influenzale in pazienti oncologici in corso di trattamento chemioterapico sembra non evidenziare alcuna differenza nel numero di ospedalizzazioni per febbre, infezioni respiratorie o polmoniti seppur con una bassa certezza nelle prove. La somministrazione del vaccino anti-influenzale in pazienti oncologici in corso di trattamento chemioterapico sembra evidenziare un vantaggio in termini di riduzione delle interruzioni della chemioterapia, riduzione della mortalità per ogni causa e riduzione di casi influenzali confermati in laboratorio, indipendentemente dal momento di somministrazione del vaccino in relazione al trattamento oncologico, seppur con una bassa/molto bassa certezza delle prove.

Per quanto riguarda l'*outcome* di danno (eventi avversi vaccino-relati in corso di chemioterapia), 1 studio osservazionale (19) ha riportato che il 24,6% dei pazienti vaccinati ha riferito eventi avversi locali e altri eventi avversi lievi; 9 pazienti (3,3%) hanno riportato febbre post vaccino anti-influenzale.

I membri del panel hanno ritenuto che il bilancio fra effetti desiderabili e indesiderabili sia a favore della somministrazione del vaccino anti-influenzale nei pazienti affetti da tumore solido in corso di chemioterapia. La scelta di una raccomandazione forte a favore dell'intervento pur avendo una certezza delle prove BASSA si fonda sul fatto che, nonostante si dovrebbero effettuare ulteriori studi controllati, i dati disponibili evidenziano che i benefici sono superiori ai potenziali rischi e studi randomizzati sarebbero in ogni caso eticamente non eseguibili.

Il panel ha inoltre considerato le evidenze nella popolazione generale adulta ed over 60, in cui sono stati condotti *trial* clinici controllati, e ha ritenuto tali evidenze applicabili anche alla popolazione oncologica.

**Implicazioni per le ricerche future:** Il panel ha valutato l'importanza dell'informazione e del colloquio medico-paziente soprattutto con il medico oncologo. Dalle evidenze emerse dagli studi si evince come il paziente oncologico si affidi all'oncologo anche per ciò che concerne la tematica vaccinale e sia più propenso a ricevere il vaccino anti-influenzale se raccomandato dall'oncologo piuttosto che dal medico di medicina generale o altro specialista.

Alla luce di tali evidenze, il panel auspica una maggiore formazione sull'argomento da parte degli oncologi con un'offerta attiva vaccinale ai propri pazienti sin dalla presa in carico.

**Qualità delle prove:**

La qualità delle prove è stata giudicata **BASSA** per i seguenti motivi:

Gli studi sono eterogenei tra loro e non aggiustati per fattori confondenti.

Gli intervalli di confidenza riportati negli studi sono ampi.

Vi sono *bias* di selezione dovuti alla mancanza di bilanciamento delle caratteristiche basali tra il gruppo di vaccinati e quello di non vaccinati.

In molti studi non vi è la conferma laboratoristica dell'avvenuta infezione da virus influenzale.

**Qualità globale delle prove:**

La qualità globale delle prove è stata giudicata **BASSA** per alto rischio di *bias* e imprecisione delle stime.

**COI: nessun conflitto dichiarato**

**Quesito 2 GRADE. Nei pazienti oncologici in corso di trattamento immunoterapico il vaccino anti-influenzale è raccomandato (vs nessun vaccino)?**

**Raccomandazione clinica:** Nei pazienti affetti da tumore solido in corso di trattamento immunoterapico l'uso del vaccino anti-influenzale dovrebbe essere preso in considerazione vs nessun tipo di vaccinazione anti-influenzale.

**Forza della raccomandazione: FORTE A FAVORE**

**Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:**

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane Library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 24 ottobre 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 1334 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in *full-text* 8 lavori ed è stata inclusa una revisione sistematica del 2022 (24). La revisione sistematica ha incluso 19 studi (25-51).

Negli studi esaminati sono stati presi in considerazione i seguenti esiti di beneficio: sopravvivenza globale, mortalità correlata all'influenza, casi influenzali in pazienti oncologici in corso di immunoterapia (con e senza conferma diagnostica in laboratorio). In particolare 3 studi osservazionali (23, 28-29, 42) hanno riportato dati sulla sopravvivenza globale, che è risultata più lunga nei partecipanti vaccinati rispetto a quelli non vaccinati (*pooled* HR 0,78; IC95% 0,62-0,99).

Due studi (28-29, 42) hanno riportato una sopravvivenza libera da progressione (PFS) più lunga per i pazienti vaccinati rispetto a quelli non vaccinati (*pooled* HR 0,67; IC95% 0,52-0,87).

Per quanto riguarda l'ultimo outcome di beneficio (casi influenzali in pazienti oncologici in corso di immunoterapia), 8 pubblicazioni hanno preso in esame questo esito (23-24, 27, 29, 31-34). Un solo studio ha valutato la differente incidenza di casi influenzali confermati con test di laboratorio fra pazienti che avevano ricevuto il vaccino da 7 giorni a 6 mesi prima o durante immunoterapia rispetto al gruppo di controllo, con una percentuale del 2% fra i vaccinati e del 3% fra i non vaccinati (RR 0,66; IC95% 0,06-7,10) (37).

Negli studi esaminati sono stati presi in considerazione i seguenti esiti di danno: discontinuazione del trattamento immunoterapico, reazioni avverse gravi vaccino-relate ed eventi avversi immuno-mediati (irAE). La discontinuazione del trattamento immunoterapico è stata valutata in 5 studi (36-37, 45, 50-51): non sono state osservate differenze statisticamente significative tra pazienti vaccinati e non vaccinati (RR 1,2; IC95% 0,74-1,8). Nessuno studio ha riportato reazioni avverse gravi da vaccino. Dieci studi hanno confrontato il rischio di sviluppare qualsiasi irAE (indipendentemente dalla gravità) tra pazienti vaccinati e non vaccinati (27, 36-38, 45-46, 48-51). Il tasso di irAE nel gruppo vaccinato è risultato inferiore (32%) rispetto a quello riportato nel gruppo non vaccinato (41%), ma con una differenza non statisticamente significativa (RR 0,90; IC95% 0,72-1,1).

I membri del panel hanno ritenuto che il bilancio fra effetti desiderabili e indesiderabili sia a favore della somministrazione del vaccino anti-influenzale nei pazienti affetti da tumore solido in corso di immunoterapia, indipendentemente dal momento di somministrazione del vaccino in relazione al trattamento oncologico.

**Implicazioni per le ricerche future:** Il panel ha valutato l'importanza dell'informazione e del colloquio medico-paziente soprattutto con il medico oncologo. Alla luce di tali evidenze, il panel auspica una maggiore formazione sull'argomento da parte degli oncologi con un'offerta attiva vaccinale ai propri pazienti sin dalla presa in carico.

**Qualità globale delle prove:**

La qualità globale delle prove è stata giudicata **MOLTO BASSA** per alto rischio di *bias* e imprecisione delle stime.

**COI: nessun conflitto dichiarato**

## Bibliografia

1. Poon LLM, Song T, Rosenfeld R, et al. Quantifying influenza virus diversity and transmission in humans. *Nat Genet.* 2016; 48(2):195-200.
2. Chan L, Alizadeh K, Alizadeh K, et al. Review of influenza virus vaccines: the qualitative nature of immune responses to infection and vaccination is a critical consideration. *Vaccines.* 2021; 9(9):979.
3. Kanegae Y, Sugita S, Endo A, et al. Evolutionary pattern of the hemagglutinin gene of influenza B viruses isolated in Japan: cocirculating lineages in the same epidemic season. *J Virol.* 1990; 64(6):2860-5.

4. Arjarquah AK, Obodai E, Anie HA, et al. Occurrence of influenza and bacterial infections in cancer patients receiving radiotherapy in Ghana. *PLOS One*. 2022; 17(7):e0271877.
5. Kim YJ, Lee ES, Lee YS. High mortality from viral pneumonia in patients with cancer. *Infect Dis*. 2019; 51(7):502-9.
6. Uyeki TM, Hui DS, Zambon M, et al. Influenza. *Lancet*. 2022; 400(10353):693-706.
7. Schattner A. Acute cardiovascular events associated with influenza in hospitalized adults. *Ann Int Med*. 2020; 173(8):605-13.
8. Sellers SA, Hagan RS, Hayden FG, et al. The hidden burden of influenza: a review of the extra-pulmonary complications of influenza infection. *Influenza Other Resp Viruses*. 2017; 11(5):372-93.
9. El Ramahi R, Freifeld A. Epidemiology, diagnosis, treatment, and prevention of influenza infection in oncology patients. *J Oncol Pract*. 2019; 15(4):177-84.
10. Covalciuc KA, Webb KH, Carlson CA. Comparison of four clinical specimen types for detection of influenza A and B viruses by optical immunoassay (FLU OIA Test) and cell culture methods. *J Clin Microbiol*. 1999; 37(12):3971-4.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Information for clinicians on influenza virus testing. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/index.htm> (accessed 28 Jan 2024).
12. Eichberg J, Maiworm E, Oberpaul M, et al. Antiviral potential of natural resources against influenza virus infections. *Viruses*. 2022; 14(11):2452.
13. CDC. U.S. Flu Vaccine Effectiveness (VE) Data for 2021-2022. Available from: <https://www.cdc.gov/flu-vaccines-work/php/effectiveness-studies/2021-2022.html>
14. CDC Flu Vaccine and People with Egg Allergies. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/prevent/egg-allergies.htm> (accessed 29 Feb 2024).
15. Lai JJ, Lin C, Ho CL, et al. Alternative-dose versus standard-dose trivalent influenza vaccines for immunocompromised patients: a meta-analysis of randomised control trials. *J Clin Med*. 2019; 8(5):590.
16. Ko EJ, Kang SM. Immunology and efficacy of MF59-adjuvanted vaccines. *Hum Vacc Immunother*. 2018; 14(12):3041-5.
17. Vaccini disponibili. <https://www.epicentro.iss.it/influenza/vaccini-disponibili> (accessed 29 Feb 2024).
18. Earle CC. Influenza vaccination in elderly patients with advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2003; 21(6):1161-6.
19. Vinograd I, Eliakim-Raz N, Farbman L, et al. Clinical effectiveness of seasonal influenza vaccine among adult cancer patients. *Cancer*. 2013; 119(22):4028-35.
20. Loulergue P, Alexandre J, Iurisci I, et al. Low immunogenicity of seasonal trivalent influenza vaccine among patients receiving docetaxel for a solid tumour: results of a prospective pilot study. *Br J Cancer*. 2011; 104(11):1670-4.
21. Nakashima K, Aoshima M, Ohfuji S, et al. Immunogenicity of trivalent influenza vaccine in patients with lung cancer undergoing anticancer chemotherapy. *Hum Vacc Immunother*. 2017; 13(3):543-50.
22. Sanada Y, Yakushijin K, Nomura T, et al. A prospective study on the efficacy of two-dose influenza vaccinations in cancer patients receiving chemotherapy. *Jpn J Clin Oncol*. 2016; 46(5):448-52.
23. Strowd RE, Russell G, Hsu FC, et al. Immunogenicity of high-dose influenza vaccination in patients with primary central nervous system malignancy. *Neurooncol Pract*. 2018; 5(3):176-83.
24. Lopez-Olivo MA, Valerio V, Karpes Matusевич AR, et al. Safety and efficacy of influenza vaccination in patients receiving immune checkpoint inhibitors. Systematic review with meta-analysis. *Vaccines*. 2022; 10(8):1195.
25. Bayle A, Khettab M, Lucibello F, et al. Immunogenicity and safety of influenza vaccination in cancer patients receiving checkpoint inhibitors targeting PD-1 or PD-L1. *Ann Oncol*. 2020; 31(7):959-61.
26. Allen IM, Murciano-Goroff YR, Zubiri L, et al. Flu vaccination rate of patients with severe immune-related adverse events. *J Clin Oncol*. 2019; 37(15\_suppl):e18234-e.
27. Awadalla M, Golden DLA, Mahmood SS, et al. Influenza vaccination and myocarditis among patients receiving immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer*. 2019; 7(1):53.
28. Bersanelli M, Buti S, Banna GL, et al. Impact of influenza syndrome and flu vaccine on survival of cancer patients during immunotherapy in the INVIDIa study. *Immunother*. 2020; 12(2):151-9.
29. Bersanelli M, Giannarelli D, Castrignanò P, et al. INfluenza Vaccine Indication During therapy with Immune checkpoint inhibitors: a transversal challenge. The INVIDIa study. *Immunother*. 2018; 10(14):1229-39.
30. Bersanelli M, Giannarelli D, Verzoni E, et al. LBA82 Influenza-like illness and SARS-CoV-2 in the multicenter, prospective, observational INVIDIa-2 study (INfluenza Vaccine Indication During therapy with Immune checkpoint inhibitors: a transversal challenge): a FICOG study. *Ann Oncol*. 2020; 31:S1209.
31. Bersanelli M, Giannarelli D, Giorgi UD, et al. INfluenza Vaccine Indication During therapy with Immune checkpoint inhibitors: a multicenter prospective observational study (INVIDIa-2). *J Immunother Cancer*. 2021; 9(5):e002619.
32. AIOM abstracts. *Tumori*. 2020; 106(2\_suppl):1-215.
33. Chong CR, Park V, Harding JJ, et al. Safety of influenza vaccination in patients undergoing immunotherapy treatment for advanced cancer. *J Clin Oncol*. 2018; 36(15\_suppl):e15073-e.



34. Chong CR, Park VJ, Cohen B, et al. Safety of inactivated influenza vaccine in cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors. *Clin Infect Dis*. 2019; 70(2):193-9.
35. Abstract Book of the 21<sup>th</sup> National Congress of Italian Association of Medical Oncology (AIOM). *Tumori*. 2019; 105(6\_suppl):1-216.
36. Erickson M, Truong A, Boucher K, et al. 522 Associations between influenza vaccine and immunotherapy outcomes in metastatic melanoma patients. *J Infect Dis*. 2021; 141(5):S91.
37. Failing JJ, Ho TP, Yadav S, et al. Safety of influenza vaccine in patients with cancer receiving pembrolizumab. *JCO Oncol Pract*. 2020; 16(7):e573-e80.
38. Gopalakrishnan R, Johnson DB, York S, et al. Impact of the influenza vaccination on cancer patients undergoing therapy with immune checkpoint inhibitors (ICI). *ASCO*, 2018.
39. Gwynn ME, DeRemer DL, Saunders KM, et al. Immune-mediated adverse events following influenza vaccine in cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors. *J Oncol Pharm Pract*. 2020; 26(3):647-54.
40. Kanaloupitis DK, Chandran A, Ralph A, et al. Safety and efficacy of concurrent administration of influenza vaccine in patients undergoing anti-PD-1 immunotherapy. *ASCO*, 2017.
41. Kang CK, Kim HR, Song KH, et al. Cell-mediated immunogenicity of influenza vaccination in patients with cancer receiving immune checkpoint inhibitors. *J Infect Dis*. 2020; 222(11):1902-9.
42. Keam B, Kang CK, Jun KI, et al. Immunogenicity of influenza vaccination in patients with cancer receiving immune checkpoint inhibitors. *Clin Infect Dis*. 2020; 71(2):422-5.
43. Läubli H, Balmelli C, Kaufmann L, et al. Influenza vaccination of cancer patients during PD-1 blockade induces serological protection but may raise the risk for immune-related adverse events. *J Immunother Cancer*. 2018; 6(1):1-10.
44. Laubli HP, Balmelli C, Kaufmann L, et al. Immune response and adverse events to influenza vaccine in cancer patients undergoing PD-1 blockade. *ASCO*, 2017.
45. Reddy H, Weis T, Hough S, et al. P2.04-35 Immune related adverse events in NSCLC patients treated with immune checkpoint therapy who received the influenza vaccination vs no vaccination. *J Thorac Oncol*. 2019; 14(10):S722.
46. Roberts N, Dothard A, Ahmed T, et al. OA01.04 Safety and efficacy of flu vaccination after treatment with immune checkpoint inhibitors: a retrospective review. *J Thorac Oncol*. 2019; 14(11):S1125.
47. Rothschild S, Balmelli C, Kaufmann L, et al. Immune response and adverse events to influenza vaccine in cancer patients undergoing PD-1 blockade. *Ann Oncol*. 2017; 28:ii40-ii41.
48. Valachis A, Rosèn C, Koliadi A, et al. Improved survival without increased toxicity with influenza vaccination in cancer patients treated with checkpoint inhibitors. *Oncoimmunol*. 2021; 10(1):1886725.
49. Vutukuri NM, Corcoran C, Comeau J, et al. Effect of influenza vaccination on immune-related adverse events in patients receiving single-agent immune checkpoint inhibitors for the treatment of cancer. *Wolters Kluwer Health*, 2021.
50. Wijn DH, Groeneveld GH, Vollaard AM, et al. Influenza vaccination in patients with lung cancer receiving anti-programmed death receptor 1 immunotherapy does not induce immune-related adverse events. *Eur J Cancer*. 2018; 104:182-7.
51. Muñoz Burgos M, Perez Velasco L, Flores Moreno S, et al. Patients treated with PD-1 checkpoint inhibitors: immune-related adverse events to influenza vaccine. *Eur J Oncol Pharm*. 2018; 1:24.

### 3. Malattia da pneumococco

#### 3.1 Introduzione

Lo *streptococcus pneumoniae*, o pneumococco, è un batterio diplococco gram-positivo, alfa-emolitico, aerobio e capsulato. Gli pneumococchi colonizzano normalmente le vie respiratorie umane, tipicamente in inverno e all'inizio della primavera. L'infezione da pneumococco è una delle principali cause di otite media, polmonite, sepsi, meningite e morte, specie nei soggetti immunodepressi quali i pazienti oncologici (1). Attualmente, 97 sierotipi di *S. pneumoniae* sono stati identificati in base alla loro reazione con anti-sieri tipo-specifici (2). Nel 2020 l'incidenza in Italia dei casi di malattia invasiva da pneumococco è stata pari a 0,84/100.000, nel 2021 pari a 0,83/100.000 e nel 2022 pari a 1,74/100.000. Il calo nel numero di segnalazioni nel biennio 2020-2021 è stato influenzato dall'emergenza pandemica per COVID-19 e dalle misure restrittive; nel 2022 l'incidenza è tornata a registrare un incremento rispetto all'anno precedente. L'incidenza delle malattie invasive è risultata maggiore nei bambini al di sotto di 1 anno di età e negli adulti con età superiore ai 64 anni (3). Nella fascia d'età >64 anni il tasso di incidenza dei casi determinati da sierotipi inclusi e non-inclusi nel vaccino 23-valente è risultato essere del 2,96% e dell'1,30%, rispettivamente (2).

Il quadro clinico da pneumococco più frequente nel 2022 è stato rappresentato dalla polmonite associata a sepsi/batteriemia (44%), seguita da sepsi/batteriemia (31%) e meningite (22%) (3). La polmonite pneumococcica è il principale tipo di malattia da pneumococco in tutto il mondo. Le infezioni virali, come l'influenza, possono aumentare la suscettibilità delle vie aeree inferiori all'insediamento batterico e accelerare la progressione verso la malattia invasiva (4).

In corso di polmonite da pneumococco, il tasso di emocolture positive è molto basso (dal 4,7% al 16%), mentre il rilevamento dell'antigene urinario ha un'elevata specificità (>90%) ma una scarsa sensibilità (50-80%) ed è fortemente influenzato dalla batteriemia concomitante (5).

L'OMS ha inserito lo pneumococco nella lista dei patogeni prioritari per l'individuazione di antibiotici attivi a causa della diffusione, in diversi Paesi del mondo, di cloni resistenti ai beta-lattamici, ai macrolidi, ai fluorochinoloni e al sulfametoxazolo-trimetoprim. I dati attualmente disponibili mostrano che la percentuale di ceppi di pneumococco resistenti a uno o più antibiotici varia da Paese a Paese del mondo, ed esistono segnalazione dell'influenza positiva della vaccinazione nel ridurre l'emergenza di pneumococchi resistenti



alla penicillina (6-8). Gli ultimi report dell'ISS riportano in Italia, dal 2015 al 2022, una stabilità della percentuale di isolati di *S. pneumoniae* resistenti alla penicillina, con valori nel 2022 pari a 12,8% per la penicillina e 24,9% per l'eritromicina (9).

### 3.2 Vaccini anti-pneumococco

La vaccinazione pneumococcica è raccomandata per gli adulti di età compresa tra 19 e 64 anni che hanno condizioni mediche croniche o altri fattori di rischio e comunque per tutti gli ultra 65 anni (10-11).

Esistono due tipi di vaccino anti-pneumococcico: il vaccino polisaccaridico e il vaccino coniugato. Entrambi sono basati sull'induzione di risposta immune nei confronti dei polisaccaridi, che costituiscono la capsula batterica responsabile della virulenza. I vaccini coniugati utilizzano una proteina *carrier* altamente immunogena e permettono una risposta T-dipendente e la produzione di cellule B della memoria migliorandone le caratteristiche immunologiche (12).

Attualmente, sono disponibili i seguenti vaccini anti-pneumococco:

- **vaccino coniugato pneumococcico 15-valente (PCV15)**: vaccino coniugato contro 13 sierotipi (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F e 33F);
- **vaccino coniugato pneumococcico 20-valente (PCV20)**: vaccino coniugato contro 20 sierotipi (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F e 33F);
- **vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente (PPSV23)**: vaccino polisaccaridico polivalente diretto contro 23 sierotipi (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F e 33F).

Infine, si precisa che si è in attesa di approvazione anche di un **vaccino coniugato 21-valente (PCV21)** diretto contro 21 sierotipi (3, 6A, 7F, 19A, 22F, 23F, 8, 10A, 11A, 12F, 9N, 17F, 20A, 15A, 15C, 16F, 23A, 23B, 24F, 31 e 35B).

Al fine di aumentare la protezione è possibile somministrare la schedula sequenziale PCV/PPSV23 che prevede una prima dose di PCV seguita ad almeno 8 settimane di distanza da una dose di PPSV23.

**QUESITO 3 GRADE. Nei pazienti oncologici in corso di trattamento attivo è raccomandato il vaccino anti-pneumococco (vs nessun vaccino)?**

**Raccomandazione clinica:** Nei pazienti affetti da tumore solido in corso di trattamento attivo l'uso del vaccino anti-pneumococco dovrebbe essere preso in considerazione come prima opzione rispetto a nessun vaccino. Si specifica inoltre che nei pazienti oncologici è raccomandata la schedula sequenziale PCV/PPSV23 che prevede una prima dose di PCV seguita ad almeno 8 settimane di distanza da una dose di PPSV23.

**Forza della raccomandazione: FORTE A FAVORE**

**Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:**

È stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a ottobre 2023. Dopo la rimozione dei duplicati e dei record non includibili, sono stati considerati ed analizzati 3 studi retrospettivi (13).

Negli studi esaminati è stato preso in considerazione il seguente esito di beneficio: *overall survival* (OS).

Lo studio di Li et al. (14) ha analizzato retrospettivamente 4376 pazienti anziani affetti da neoplasia della prostata: 2188 sottoposti a vaccinazione anti-pneumococco e 2188 pazienti non sottoposti a vaccinazione. Lo studio di Chiou et al. pubblicato nel 2015 (13) ha analizzato retrospettivamente 785 pazienti anziani affetti da neoplasia del polmone: 157 sottoposti a vaccinazione anti-pneumococco e 628 non sottoposti a vaccinazione. Lo studio di Chiou et al. pubblicato nel 2019 (15) ha analizzato retrospettivamente 10.448 pazienti anziani affetti da neoplasia del colon, di cui 2622 sottoposti a vaccinazione e 7866 non sottoposti a vaccinazione. Nello studio di Li et al. (14) la OS a 7 anni è stata complessivamente più alta nella popolazione sottoposta al vaccino rispetto ai non vaccinati (47,5% vs 42,3%). Nello studio di Chiou et al. (13) la OS a 2 anni è stata del 46,6% tra i pazienti sottoposti a vaccinazione e del 26,2% tra i pazienti non vaccinati. Nello studio di Chiou et al. del 2019 (15) la OS è stata più alta nei pazienti sottoposti a vaccino rispetto ai pazienti non sottoposti a vaccino ( $p=0,001$ ), ma tale studio non riporta le stime dell'effetto dovute alla sopravvivenza globale.

Per quanto riguarda l'*outcome* di danno, il tasso di incidenza delle polmoniti, 2 studi hanno riportato dati a riguardo (14-15). Nello studio di Li et al. (14) il tasso di incidenza delle polmoniti è stato significativamente più basso nei pazienti vaccinati (142,80 per 1000 anni-persona [PY]; IC95% 135,83-150,03 per 1000 PY) rispetto ai non vaccinati (161,99 per 1000 PY; IC95% 154,37-169,90 per 1000 PY). Nello studio di Chiou et al. del 2019 il tasso di incidenza delle polmoniti è stato più basso nei pazienti sottoposti a vaccinazione (85,53 per 1000 PY; IC95% 77,41-93,65) rispetto ai pazienti non vaccinati (92,38 per 1000 PY; IC95% 87,47-97,28) (15).

Analizzando l'altro *outcome* di danno, le ospedalizzazioni per polmonite, sono stati considerati tutti e 3 gli studi sopra citati (13-15). Nello studio di Li et al. (14) un numero maggiore di pazienti della coorte vaccinata non è mai stato ricoverato per polmonite rispetto alla coorte non vaccinata (64,2% vs 62,2%, rispettivamente). Nello studio di Chiou et al. (13), il tasso di ospedalizzazioni per polmonite in 2 anni è stato del 37,1% tra i pazienti vaccinati rispetto al 55,4% tra i non vaccinati, rispettivamente. Dopo analisi aggiustata per fattori confondenti, la vaccinazione ha significativamente ridotto il tasso di ospedalizzazione per polmonite con un IRR di 0,74 e un coefficiente beta negativo (-0,3006). Nello studio di Chiou et al. del 2019 la proporzione di pazienti vaccinati senza ospedalizzazione o con 1 episodio di ospedalizzazione in 1 anno è stata più alta rispetto alla stessa proporzione dei pazienti non vaccinati (89,1% vs 88,8%, 7,9% vs 7,2%). Dopo analisi aggiustata per fattori confondenti, la vaccinazione ha significativamente ridotto il rischio di ospedalizzazione per polmonite (IRR 0,880) (15).

I membri del panel hanno ritenuto che il bilancio fra effetti desiderabili e indesiderabili sia a favore della somministrazione del vaccino anti-pneumococco nei pazienti affetti da tumore solido in corso di terapia attiva, indipendentemente dal momento di somministrazione del vaccino in relazione al trattamento oncologico. Anche se il beneficio in *overall survival* non è adeguatamente misurabile esistendo numerosi fattori di rischio di decesso nei pazienti oncologici, la riduzione di incidenza di polmoniti e di ospedalizzazioni per polmonite trova ampio riscontro nella popolazione generale ed è facilmente accettabile nonostante la bassa qualità delle evidenze a disposizione.

La raccomandazione è forte in favore dell'intervento perché lo si ritiene altamente accettabile. La riduzione di incidenza di polmoniti ed ospedalizzazione tutela inoltre la continuità di cura oncologica (ad es. interruzione di trattamenti attivi orientati al tumore).

Si sottolinea inoltre che i dati attualmente disponibili, e che sono stati considerati per questo bilancio, hanno tenuto conto di 3 studi che avevano utilizzato un solo tipo di vaccino e non la schedula sequenziale attualmente raccomandata.

Il panel di esperti ritiene che la schedula sequenziale possa ulteriormente portare ad un bilancio a favore dei benefici della vaccinazione anti-pneumococco nella popolazione presa in esame.

**Implicazioni per le ricerche future:** Il panel ha valutato l'importanza dell'informazione e del colloquio medico-paziente soprattutto con il medico oncologo. Sono stati presi in considerazione tre studi (16-18) sull'adesione da parte della popolazione oncologica alla vaccinazione anti-pneumococco.

Dalle analisi emerse dalla compilazione di un questionario anonimo da parte di pazienti oncologici adulti seguiti in un ospedale universitario francese si è osservato che il tasso di vaccinazione anti-pneumococco è stato del 5,1% nell'unità di oncologia ( $p=0,01$ ) (16). I risultati delle analisi univariate e multivariate hanno evidenziato che i fattori associati a un tasso di vaccinazione più elevato nella popolazione globale dello studio sono stati: l'aver ricevuto informazioni dal medico di famiglia (OR 12,9 [IC95% 5,5-30,1];  $p < 0,0001$ ) e avere un'opinione positiva sulla vaccinazione (OR 2 [IC95% 1,3-3,1];  $p=0,003$ ) (13). Lo studio di Urun et al. (17) riporta un tasso di vaccinazione anti-pneumococco del 4,2%. Le cause più comuni della mancata vaccinazione sono state così identificate: la mancanza di conoscenza dell'indicazione da parte dei pazienti (33,5%), la chemioterapia (22,1%), la paura degli effetti collaterali (12,5%), la mancanza di efficacia (12,1%) e il mancato consiglio del medico curante (5,9%).

Infine, Toleman et al. hanno condotto uno studio prospettico per valutare l'impatto dell'implementazione di Linee guida cliniche sulla vaccinazione dei pazienti in chemioterapia trattati in un ospedale inglese. È stato condotto prima (2012) e dopo (2013-2014) l'introduzione di tali Linee guida. L'implementazione di queste ultime è stata associata a un aumento significativo del tasso di vaccinazione contro lo pneumococco rispetto al 2012 (47% vs 25%;  $p=0,0018$ ), anche se questo dato non si è poi mantenuto nell'anno successivo (34%;  $p=0,13$  vs basale), indicando così la necessità di un impegno costante per ottenere un miglioramento persistente (18).

Alla luce di tutte le evidenze sopra riportate, il panel auspica una maggiore e costante formazione sull'argomento da parte degli oncologi con un'offerta attiva vaccinale ai propri pazienti sin dalla presa in carico.

#### Qualità globale delle prove:

La certezza delle prove è stata complessivamente giudicata come **MOLTO BASSA** per rischio di *performance*, *selection*, *detection* e *reporting bias*, considerata la natura retrospettiva degli studi.

**COI: nessun conflitto dichiarato**

## Bibliografia

- Brooks LR, Mias GI. Streptococcus pneumoniae's virulence and host immunity: aging, diagnostics, and prevention. Front Immunol. 2018; 9:1366.
- Keller LE, Robinson DA, McDaniel LS. Nonencapsulated Streptococcus pneumoniae: emergence and pathogenesis. MBio. 2016; 7(2):e017925.
- Istituto Superiore di Sanità. Sorveglianza nazionale delle malattie batteriche invasive. Available from: [https://www.iss.it/documents/20126/6703853/RIS-2\\_2023.pdf/ab5becbe-d2d8-ca12-b756-1e348b80c5a1?t=1698390273826](https://www.iss.it/documents/20126/6703853/RIS-2_2023.pdf/ab5becbe-d2d8-ca12-b756-1e348b80c5a1?t=1698390273826) (accessed 06 March 2024).
- Diavatopoulos DA, Short KR, Price JT, et al. Influenza A virus facilitates Streptococcus pneumoniae transmission and disease. FASEB J. 2010; 24(6):1789-98.
- Laijen W, Snijders D, Boersma WG. Pneumococcal urinary antigen test: diagnostic yield and impact on antibiotic treatment. Clin Respir J. 2017; 11(6):999-1005.
- Li L, Ma J, Yu Z, et al. Epidemiological characteristics and antibiotic resistance mechanisms of Streptococcus pneumoniae: an updated review. Microbiol Res. 2023; 266:127221.
- CDC. Drug-Resistant Streptococcus Pneumoniae. Available from: <https://www.cdc.gov/antimicrobial-resistance/media/pdfs/strep-pneumoniae-508.pdf?> (accessed 06 March 2024).
- Ben-Shimol S, Givon-Lavi N, Greenberg D, et al. Impact of pneumococcal conjugate vaccines introduction on antibiotic resistance of Streptococcus pneumoniae meningitis in children aged 5 years or younger, Israel, 2004 to 2016. Eurosurveill. 2018; 23(47):1800081.
- Istituto Superiore di Sanità. Rapporto AR-ISS 2022 Streptococcus pneumoniae. Available from: <https://www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/ar-iss-rapporto-streptococcus-pneumoniae> (accessed 06 March 2024).
- Daniels CC, Rogers PD, Shelton CM. A review of pneumococcal vaccines: current polysaccharide vaccine recommendations and future protein antigens. J Pediatr Pharmacol Ther. 2016; 21(1):27-35.

11. Kobayashi M, Farrar JL, Gierke R, et al. Use of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine and 20-valent pneumococcal conjugate vaccine among US adults: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. United States. Morbidity and Mortality Weekly Report. 2022; 71(4):109-17.
12. Pollard AJ, Perrett KP, Beverley PC. Maintaining protection against invasive bacteria with protein-polysaccharide conjugate vaccines. *Nat Rev Immunol.* 2009; 9(3):213-20.
13. Chiou W-Y, Hung S-K, Lai C-L, et al. Effect of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine inoculated during anti-cancer treatment period in elderly lung cancer patients on community-acquired pneumonia hospitalization: a nationwide population-based cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94(26):e1022.
14. Li CY, Chen LC, Lin HY, et al. Impact of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccination on the frequency of pneumonia-related hospitalization and survival in elderly patients with prostate cancer: a seven-year nationwide matched cohort study. *Cancer.* 2021; 127(1):124-36.
15. Chiou WY, Hung SK, Lin HY, et al. Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on elderly patients with colorectal cancer: a population-based propensity score-matched cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98(50):e18380.
16. Monier A, Puyade M, Hernanz MG, et al. Observational study of vaccination in cancer patients: how can vaccine coverage be improved? *Med Mal Infect.* 2020; 50(3):263-8.
17. Urun Y, Akbulut H, Demirkazik A, et al. Perception about influenza and pneumococcal vaccines and vaccination coverage among patients with malignancies and their family members. *J BUON.* 2013; 18(2):511-5.
18. Toleman MS, Herbert K, McCarthy N, et al. Vaccination of chemotherapy patients-effect of guideline implementation. *Support Care Cancer.* 2016; 24:2317-21.

## 4. Herpes zoster

### 4.1 Introduzione

Il virus varicella-zoster (VZV) è un *alphaherpesvirus*, a DNA a doppio filamento, ubiquitario (1). L'infezione primaria da VZV causa la varicella. Una volta risoltasi la fase acuta, il virus si trasferisce nei gangli sensitivi del sistema nervoso (gangli delle radici dorsali, gangli dei nervi cranici e gangli autonomi), dove stabilisce la sua sede di latenza (2). Durante la latenza, si possono verificare riattivazioni sub-cliniche che vengono controllate dal sistema immunitario. In caso di diminuzione dell'immunità cellulo-mediata specifica (come accade durante la senescenza e in condizioni patologiche come in corso di neoplasie), il virus si riattiva in forma clinicamente evidente, causando l'infezione da herpes zoster (HZ), noto anche come "fuoco di Sant'Antonio" (3).

La diagnosi di HZ è clinica, con dolore, prurito e comparsa di rash vescicolare tipicamente unilaterale a disposizione dermatomica. L'HZ presenta una fase prodromica con lievi sintomi generali, come dolori urenti e/o disturbi sensoriali in un'area generalmente compresa tra uno e tre dermatomi adiacenti. Successivamente compare un eritema cutaneo, seguito da papule raggruppate che successivamente evolvono in vescicole (4).

La terapia antivirale di HZ è raccomandata in modo particolare nei soggetti immunocompromessi, e immunocompetenti di età  $\geq 50$  anni, con lesioni coinvolgenti il viso e/o l'occhio, con eruzioni cutanee gravi o in presenza di altre complicanze dell'HZ. Il *timing* ottimale di avvio della terapia antivirale è entro 72 ore dalla comparsa dei segni clinici (1). La durata dei sintomi può essere ridotta dagli analoghi orali della guanosina: aciclovir, famciclovir e valaciclovir (5).

A causa dell'ampia varietà di manifestazioni cliniche e delle complicanze tardive anche di lunga durata, l'HZ può essere definito come una malattia neuro-cutanea complessa. La principale complicanza dell'HZ è la nevralgia post-erpetica (*postherpetic neuralgia*, PHN), caratterizzata da dolore cronico secondario al danno delle fibre nervose causate dal virus stesso (6). Si verifica nel 5-25% di tutti i casi di HZ, a seconda dell'età dei pazienti. Da una revisione della letteratura è emerso che sia l'aciclovir che il famciclovir non si sono dimostrati in grado di ridurre in modo statisticamente significativo l'incidenza della PHN rispetto al placebo

(7). Nei soggetti immunocompromessi, come i pazienti oncologici, la disseminazione cutanea e viscerale può portare a complicazioni anche mortali.

L'incidenza di HZ nei pazienti affetti da tumori solidi è di circa 15 casi per 1000 anni-persona (8), pertanto è necessario aumentare la consapevolezza degli oncologi sull'importanza della vaccinazione anti-HZ.

## 4.2 Vaccino anti-herpes zoster

L'HZ è una malattia vaccino-prevenibile, anche nei pazienti oncologici.

Il **vaccino vivo-attenuato** per la prevenzione dell'HZ (*live attenuated zoster vaccine, ZVL*) non è raccomandato per i soggetti immunocompromessi a causa dell'elevato rischio di complicazioni associate, tra cui insufficienza multiorgano e morte (9).

Il 23 luglio 2021, la FDA ha approvato il **vaccino ricombinante contenente l'antigene glicoproteina E (gE)** di VZV **adiuvato** con estratto di pianta quillaja saponaria molina e 3-0-desacyl-4'-monofosforil lipide A (MPL) da *salmonella minnesota (recombinant zoster vaccine, RZV)* per la prevenzione dell'HZ negli adulti che hanno o potrebbero avere un rischio aumentato di HZ a causa di condizioni immunodepressive (10-11).

RZV è indicato per:

- adulti di età pari o superiore a 50 anni;
- adulti di età pari o superiore a 18 anni ad aumentato rischio di HZ.

La schedula di vaccinazione primaria consiste di 2 dosi da 0,5 ml ciascuna somministrate per via intramuscolare, preferibilmente nella regione deltoidea. La seconda dose viene somministrata 2 mesi dopo.

Nei pazienti immunodepressi, la seconda dose può essere somministrata da 1 a 2 mesi dopo la dose iniziale.

Non è stata stabilita la necessità di una dose di richiamo dopo la vaccinazione primaria (12).

**Quesito 4 GRADE. Nei pazienti oncologici in corso di trattamento chemioterapico è raccomandato il vaccino anti-herpes zoster (vs nessun vaccino)?**

**Raccomandazione clinica:** Nei pazienti affetti da tumore solido in corso di trattamento chemioterapico l'uso del vaccino anti-herpes zoster dovrebbe essere preso in considerazione come prima opzione rispetto a nessun vaccino.

**Forza della raccomandazione: FORTE A FAVORE**

**Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:**

È stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a ottobre 2023. Dopo la rimozione dei duplicati e dei record non includibili è stato considerato 1 studio (13). Lo studio di Vink et al. ha incluso 232 pazienti affetti da neoplasia, randomizzandoli a trattamento con RZV rispetto a placebo (13).

Nello studio esaminato sono stati presi in considerazione i seguenti esiti di beneficio: comparsa di risposta umorale e cellulo-mediata a 1 mese dal completamento del ciclo vaccinale e persistenza delle stesse a 13 mesi. La *geometric mean concentration* (GMC) degli anticorpi anti-IgE è stata più alta nel gruppo dei pazienti che non avevano iniziato la chemioterapia, rispetto a quelli che erano già in corso di trattamento. Il rapporto della GMC (RZV/placebo), ad 1 mese dal completamento del ciclo vaccinale, è stato di 23,2 (IC95% 17,9-30) nella popolazione non sottoposta a chemioterapia. Per l'intera popolazione (pre-chemioterapia e in corso di chemioterapia) il rapporto della GMC (RZV/placebo) è stato di 14,4 (IC95% 10,7-19,5). Il valore di GMC a 13 mesi dal termine del ciclo vaccinale (4477,3 mIU/ml) si è mantenuto simile tra chi non era stato sottoposto ancora a chemioterapia e chi era in corso di trattamento. Il tasso di risposta cellulo-mediata al vaccino (CMI) (*vaccine response rate*, VRR) nei pazienti sottoposti a vaccinazione è stato del 50% (IC95% 28,2-71,8). L'obiettivo di studio non è stato raggiunto poiché avrebbe dovuto raggiungere il 50% come limite inferiore dell'intervallo di confidenza al 95%.

Per quanto riguarda l'*outcome* di danno (eventi avversi vaccino-relati in corso di chemioterapia), lo studio (13) ha riportato che eventi avversi di grado 3 vaccino-relati si sono verificati in 13 (11,6%) pazienti sottoposti al vaccino e in nessun paziente sottoposto a placebo.

I membri del panel hanno ritenuto che il bilancio fra effetti desiderabili e indesiderabili sia a favore della somministrazione del vaccino anti-HZ nei pazienti affetti da tumore solido in corso di chemioterapia, indipendentemente dal momento di somministrazione del vaccino in relazione al trattamento oncologico, e questa è consigliata anche in soggetti con pregresso episodio di HZ. La certezza delle prove è MODERATA in quanto è stato incluso un singolo studio ma randomizzato controllato.

**Implicazioni per le ricerche future:** Il panel ha valutato l'importanza dell'informazione e del colloquio medico-paziente soprattutto con il medico oncologo. Dalle evidenze emerse da 2 studi (14-15) si evince come il vaccino RZV sia abitualmente poco raccomandato dagli oncologi e solo in determinate categorie di pazienti, con conseguente bassa adesione alla vaccinazione.

Alla luce di tali evidenze, il panel auspica una maggiore formazione sull'argomento da parte degli oncologi, con un'offerta attiva vaccinale ai propri pazienti sin dalla presa in carico.

**Qualità delle prove:**

La qualità delle evidenze è stata giudicata MODERATA per i seguenti motivi:

Limitato *sample size*.

Lo studio non era in grado di confrontare le risposte immunitarie tra RZV-PreChemo e RZV-OnChemo, né in base all'età, né al tipo di tumore o alla chemioterapia.

OIS non raggiunta.

**Qualità globale delle prove:**

La qualità globale delle prove è stata giudicata complessivamente MODERATA per imprecisione, dovuta a una OIS non raggiunta.

**COI: nessun conflitto dichiarato**



**Quesito 5 GRADE. Nei pazienti oncologici in corso di trattamento immunoterapico il vaccino anti-herpes zoster è raccomandato (vs nessun vaccino)?**

**Raccomandazione clinica:** Nei pazienti affetti da tumore solido in corso di trattamento immunoterapico l'uso del vaccino anti-HZ può essere preso in considerazione rispetto a nessun vaccino.

**Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE**

**Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:**

È stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a ottobre 2023. Dopo la rimozione dei duplicati e dei record non includibili è stato considerato 1 studio prospettico a braccio singolo (16). Lo studio di Lasagna et al. ha incluso 38 pazienti affetti da tumore solido in fase avanzata in corso di trattamento immunoterapico, che hanno ricevuto il vaccino anti-herpes zoster. Nello studio esaminato sono stati presi in considerazione i seguenti esiti di beneficio: risposta umorale e risposta cellulo-mediata. Un incremento dei livelli di VZV-IgG è stato riscontrato in 25 su 38 (65,7%) pazienti a tutti i tempi di follow-up. La mediana del livello di risposta mediata da cellule T è incrementata da 10 (IQR 1-40) net spots/million PBMC a 45 (IQR 15-125) net spots/million PBMC ( $p=0,0018$ ) dopo 6 mesi dal completamento della schedula vaccinale. Inoltre la risposta delle gE specific T cells è stata più alta rispetto a quella osservata al basale, ma non in aumento rispetto a quella confrontata 1 mese dopo la seconda dose. La mediana del livello di risposta è aumentata da 10 (IQR 1-40) net spots/million PBMC a 40 (IQR 20-120) net spots/million PBMC ( $p=0,0005$ ).

Negli studi esaminati è stato preso in considerazione il seguente esito di danno: reazioni avverse gravi vaccino-relate. Nessun paziente ha sviluppato eventi avversi di grado 3-4. Il più comune evento avverso è stato il dolore al sito di iniezione (21,1% dopo la prima dose e 44,7% dopo la seconda).

I membri del panel hanno ritenuto che il bilancio fra effetti desiderabili e indesiderabili sia a favore della somministrazione del vaccino anti-HZ nei pazienti affetti da tumore solido in corso di immunoterapia, indipendentemente dal momento di somministrazione del vaccino in relazione al trattamento oncologico, e questa è consigliata anche in soggetti con pregresso episodio di HZ.

**Implicazioni per le ricerche future:** Il panel ha valutato l'importanza dell'informazione e del colloquio medico-paziente soprattutto con il medico oncologo. Dalle evidenze emerse da 2 studi (14-15) si evince come il vaccino RZV sia abitualmente poco raccomandato dagli oncologi e solo in determinate categorie di pazienti, con conseguente bassa adesione alla vaccinazione.

Alla luce di tali evidenze, il panel auspica una maggiore formazione sull'argomento da parte degli oncologi, con un'offerta attiva vaccinale ai propri pazienti sin dalla presa in carico.

**Qualità delle prove:**

La qualità delle prove è stata giudicata **MOLTO BASSA** per i seguenti motivi:

Singolo studio con rischio di *selection, performance* e *detection bias*.

Piccolo *sample size*.

Assenza del braccio di confronto.

OIS non raggiunta.

**Qualità globale delle prove:**

Complessivamente la qualità globale delle prove è stata giudicata **MOLTO BASSA** per forte rischio di *bias*, per *indirectness* e per imprecisione delle stime.

**COI: nessun conflitto dichiarato**

## Bibliografia

1. Gershon AA, Breuer J, Cohen JI, et al. Varicella zoster virus infection. Nat Rev Dis Primers. 2015; 1(1):1-18.
2. Kennedy PG, Gershon AA. Clinical features of varicella-zoster virus infection. Viruses. 2018; 10(11):609.
3. Freer G, Pistello M. Varicella-zoster virus infection: natural history, clinical manifestations, immunity and current and future vaccination strategies. New Microbiol. 2018; 41(2):95-105.



4. Sauerbrei A. Diagnosis, antiviral therapy, and prophylaxis of varicella-zoster virus infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2016; 35:723-34.
5. Saguil A, Kane S, Mercado M, et al. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: prevention and management. *Am Fam Physician.* 2017; 96(10):656-63.
6. Ilyas S, Chandrasekar PH. Preventing varicella-zoster: advances with the recombinant zoster vaccine. *Open Forum Infect Dis.* 2020; 7(7):ofaa274.
7. Chen N, Li Q, Yang J, et al. Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 2014(2):CD006866.
8. Pedrazzoli P, Lasagna A, Cassaniti I, et al. Vaccination for herpes zoster in patients with solid tumors: a position paper on the behalf of the Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). *ESMO Open.* 2022; 7(4):100548.
9. Alexander KE, Tong PL, Macartney K, et al. Live zoster vaccination in an immunocompromised patient leading to death secondary to disseminated varicella zoster virus infection. *Vaccines.* 2018; 36(27):3890-3.
10. Lecrenier N, Beukelaers P, Colindres R, et al. Development of adjuvanted recombinant zoster vaccine and its implications for shingles prevention. *Expert Rev Vaccines.* 2018; 17(7):619-34.
11. U.S. Food and Drug Administration. Shingrix. Available from: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/shingrix> (accessed 02 March 2024).
12. Agenzia Italiana del Farmaco. Shingrix scheda tecnica. Available from: <https://medicinali.aifa.gov.it/#/it/dettaglio/0000055901> (accessed 02 March 2024).
13. Vink P, Delgado Mingorance I, Maximiano Alonso C, et al. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in patients with solid tumors, vaccinated before or during chemotherapy: a randomized trial. *Cancer.* 2019; 125(8):1301-12.
14. Lasagna A, Brunello A, Silvestris N, et al. Italian oncologists and vaccinations against infectious diseases: results of a survey of the Italian Association of Medical Oncology. *Tumori.* 2024; 110(1):60-8.
15. Sabatino DC, Campbell P, Santamala J. Assessment of adherence to routine vaccination schedules in oncology patients. *J Oncol Pharm Pract.* 2024; 30(8):1302-1306.
16. Lasagna A, Mele D, Bergami F, et al. The immunogenicity and the safety of the adjuvanted glycoprotein E (gE)-based recombinant vaccine against herpes zoster (RZV) in cancer patients during immunotherapy. *Hum Vacc Immunother.* 2023; 19(3):2288282.

## 5. Human papilloma virus

### 5.1 Introduzione

*Human papilloma virus* (HPV) comprende una famiglia di virus a DNA in grado di infettare cheratinociti dell'epidermide e dell'epitelio squamoso dei genitali, della cavità orale e dell'esofago. Il DNA del virus, circolare a doppio filamento, è trascritto in una singola molecola di mRNA che viene successivamente tradotta in 8 proteine, tra cui quelle strutturali (L1, L2) e quelle funzionali (E1, E2, E4, E5, E6, E7) (1). L'HPV costituisce una famiglia di virus composta da oltre 200 genotipi virali suddivisibili principalmente in genotipi a basso e ad alto rischio. I sottotipi di HPV a basso rischio, detti anche non oncogeni, causano comunemente lesioni benigne come le verruche genitali e i condilomi o papillomi che interessano le mucose genitali e orali. I sottotipi di HPV a basso rischio non oncogeni più comuni nel mondo sono i tipi 6 e 11, responsabili di oltre il 90% delle verruche genitali (2). I sottotipi di HPV ad alto rischio e oncogeni più comuni sono il 16 e il 18, ma anche i tipi 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 e 59, meno diffusi. Oltre il 95% dei casi di cancro alla cervice uterina, il 90% dei casi di cancro anale, il 70% dei casi di cancro vaginale e vulvare, il 60% dei casi di cancro orofaringeo e il 60% dei casi di cancro al pene sono associati a sottotipi di HPV ad alto rischio. L'HPV può portare a infezioni subcliniche e transitorie, latenti o clinicamente rilevanti. Inoltre, le affezioni HPV-mediate tendono a ripresentarsi frequentemente, per nuove infezioni e/o auto-inoculazione in diverse sedi e/o per riattivazione episodica di infezioni latenti preesistenti (3).

In Italia la prevalenza di HPV oncogeni è pari all'8% nella popolazione generale, senza differenze sostanziali fra Sud, Centro e Nord, ed è maggiore nelle donne più giovani, con un picco nelle donne con meno di 25 anni (4). Inoltre la prevalenza dell'HPV aumenta nelle donne con citologia anormale: 24-56% in caso di ASCUS (cellule squamose atipiche di significato indeterminato), 42-72% in caso di LSIL (lesioni di basso grado delle cellule intraepiteliali squamose), 73-95% in caso di HSIL (lesioni di alto grado delle cellule intraepiteliali squamose) e oltre 90% in caso di carcinoma del collo dell'utero (5).

La patologia neoplastica della cervice uterina è preceduta da lesioni precancerose definite CIN (*cervical intraepithelial neoplasia*):

- CIN 1: displasia lieve in cui le atipie cellulari si limitano al 1/3 inferiore dell'epitelio;
- CIN 2: displasia moderata, in cui le atipie cellulari comprendono i 2/3 dell'epitelio;
- CIN 3: displasia grave e carcinoma in situ che interessa a tutto spessore l'epitelio senza superare la membrana basale (6).

I condilomi anogenitali (*anogenital warts*, AGW) sono comunemente lesioni epiteliali benigne causate tipicamente dai sierotipi 6 e 11 di HPV. Si tratta di lesioni altamente infettive, i cui alti tassi di recidiva contribuiscono a costi medici diretti e perdita di produttività, e rivestono importanza anche dal punto di vista psicosociale. Da una revisione sistematica della letteratura del 2013, l'incidenza annuale complessiva

(maschi e femmine) riportata di qualsiasi AGW (sia le nuove diagnosi che le ricorrenze) oscilla da 160 a 289 casi per 100.000 persone, con una mediana di 194,5 casi per 100.000 (7).

La neoplasia intraepiteliale vulvare (*vulvar intraepithelial neoplasia*, VIN) è una condizione precancerosa con alti tassi di recidiva nonostante il trattamento, la cui incidenza è in aumento tra le giovani donne (8).

## 5.2 Vaccini anti-HPV

Il vaccino contro l'HPV può prevenire efficacemente le malattie correlate all'HPV. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) raccomanda che sia gli uomini che le donne ricevano il vaccino HPV (9). La vaccinazione contro l'HPV ha dimostrato di poter prevenire efficacemente l'infezione da HPV e le lesioni precancerose del tratto anogenitale e le verruche genitali (10). Nel 2006, la Food and Drug Administration (FDA) ha approvato per le donne il primo vaccino contro l'HPV progettato per prevenire il cancro HPV-correlato e la vaccinazione è stata approvata nel 2009 anche per il sesso maschile.

I vaccini contro l'HPV vengono prodotti con la tecnologia del DNA ricombinante. Sono composti da proteine strutturali L1, dette particelle similvirali (*virus like particle*, VLP), purificate e adiuvate che inducono la produzione di anticorpi neutralizzanti L1-specifici in grado di bloccare l'ingresso del virus nelle cellule dell'ospite e risultano altamente immunogeni (11). Nel corso del tempo si sono resi disponibili tre differenti vaccini contro l'HPV: un vaccino bivalente (2vHPV), uno quadrivalente (4vHPV) e uno nonavalente (9vHPV). Attualmente a livello globale sono disponibili tre tipi di vaccini HPV:

- **2-valente (Cervarix®):** HPV 16 e HPV 18;
- **4-valente (Gardasil®):** HPV 16, 18, 6 e 11;
- **9-valente (Gardasil9®):** HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58 (12).

Tutti sono protettivi contro i due tipi di HPV (16 e 18) che da soli causano circa il 70% dei casi di cancro della cervice uterina nel mondo. Nel nostro Paese viene utilizzato il vaccino 9vHPV, che può conferire una protezione complessiva nei confronti del 90% dei ceppi responsabili del tumore della cervice uterina e di una percentuale variabile degli altri tumori HPV-correlati, oltre alla protezione contro i ceppi 6 e 11, principali responsabili dei condilomi genitali.

Ad oggi nessun vaccino è stato ancora autorizzato per uso terapeutico, ma da alcuni anni riveste particolare interesse la vaccinazione profilattica contro l'HPV per i pazienti affetti da malattie HPV-mediate. Il razionale

alla base dell'efficacia dei vaccini HPV per la prevenzione secondaria rimane poco chiaro. Ci sono diverse ipotesi che potrebbero spiegare l'efficacia di questo tipo di prevenzione secondaria:

- la protezione crociata verso altri tipi di HPV;
- il trattamento chirurgico delle lesioni da HPV può ridurre la risposta infiammatoria locale ripristinando un microambiente HPV-*naïve* in cui il vaccino potrebbe essere efficace;
- i vaccini contro l'HPV stimolano l'immunità cellulo-mediata, che può avere un ruolo nella prevenzione delle infezioni ricorrenti;
- la prevenzione dell'auto-inoculazione in nuovi siti anatomici esposti (12).

In Italia il PNPV 2023-2025 prevede l'offerta attiva e gratuita a femmine e maschi a 11 anni di età. In base all'età, la schedula vaccinale indica la somministrazione, per soggetti tra i 9 e i 14 anni, di 2 dosi al tempo 0 e la seconda iniezione dopo un periodo tra i 5 e i 13 mesi (nel caso la seconda dose sia anticipata è necessario effettuare le 3 dosi). A partire dai 15 anni di età sono previste 3 dosi al tempo 0, dopo 1-2 mesi e a 6 mesi dopo la prima iniezione. Inoltre la vaccinazione di recupero (*catch up*) è raccomandata per le donne almeno fino a 26 anni compiuti anche utilizzando la chiamata al primo screening per la prevenzione dei tumori della cervice uterina, e per gli uomini almeno fino a 18 anni compresi, qualora non siano stati precedentemente vaccinati o non abbiano completato il ciclo vaccinale. Inoltre la vaccinazione è raccomandata alle donne che sono state trattate per lesioni di tipo CIN2+ o di grado superiore (la vaccinazione potrà essere somministrata prima del trattamento o successivamente, fino ad un massimo di 3 anni dal trattamento stesso) e ai soggetti con infezione da HIV (13).

**Quesito 6 GRADE. Il vaccino anti-HPV dovrebbe essere utilizzato per pazienti con nuovo riscontro di lesioni non cancerizzate anali/cervicali/del cavo orale HPV+ (vs nessun vaccino) in aggiunta ai trattamenti locali convenzionali?**

**Raccomandazione clinica:** Nei pazienti con nuovo riscontro di lesioni non cancerizzate anali/cervicali/del cavo orale HPV+ l'uso del vaccino anti-HPV dovrebbe essere preso in considerazione in aggiunta ai trattamenti locali convenzionali.

**Forza della raccomandazione: FORTE A FAVORE**

**Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:**

È stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a ottobre 2023. Dopo la rimozione dei duplicati e dei record non includibili sono state incluse 2 revisioni sistematiche (12, 14) come fonte di referenze per selezionare ed analizzare alla fine 14 studi. Di questi, 7 studi erano randomizzati controllati (RCT) (15-21) mentre i restanti erano studi osservazionali (22-28).

<p>Negli studi esaminati sono stati presi in considerazione i seguenti esiti di beneficio: regressione delle HSIL, riduzione delle <i>recurrence</i> delle lesioni precancerose CIN1, CIN2 e CIN3, riduzione delle <i>recurrence</i> delle lesioni AGW, riduzione delle <i>recurrence</i> delle lesioni VIN, aumento della <i>clearance</i> virale.</p> <p>Quattro RCT hanno valutato la regressione delle HSIL dopo la vaccinazione anti-HPV mostrando un rischio relativo di 1,79 (1,44-2,21) nella popolazione che ha ricevuto il vaccino (15-18).</p> <p>Due studi clinici randomizzati hanno dimostrato complessivamente un RR di 2,62 (1,28-5,37) di aumento della <i>clearance</i> virale (15-16).</p> <p>Dieci studi (17, 19-20, 22-28) hanno valutato le <i>recurrences</i> delle CIN, dopo conizzazione e vaccinazione anti-HPV, confermando una riduzione del rischio statisticamente significativa.</p> <p>Due studi hanno valutato le <i>recurrences</i> di AGW dopo chirurgia (follow-up da 1 a 4 anni) (20-21). Il vaccino utilizzato in entrambi gli studi era il vaccino 4-valente. L'OR stimato era di 1,04 (IC95% 0,65-1,65; p=0,88), risultato non statisticamente significativo.</p> <p>Due studi hanno riportato i dati sulle <i>recurrences</i> di VIN (20, 23). In entrambi gli studi il vaccino utilizzato era il 4-valente, ma non è stata riportata una riduzione significativa del rischio.</p> <p>Il panel di esperti ha messo in evidenza che tutti gli studi considerati non prevedevano l'impiego del vaccino 9-valente, che è invece attualmente consigliato, pertanto il beneficio potrebbe essere maggiore con l'impiego del vaccino diretto contro più sierotipi.</p> <p>Per gli effetti indesiderati è stata considerata la revisione sistematica di Cai et al. del 2022 (14). Il tasso di un qualsiasi evento avverso è stato del 97,39% (IC95% 92,38-99,98). I tassi di un qualsiasi evento avverso locale o sistemico sono stati rispettivamente 85,54% (IC95% 70,16-96,6) e 70,42% (IC95% 24,78-99,98). Il panel di esperti ha considerato inconsistenti tali effetti indesiderati, se paragonati al vantaggio emerso analizzando gli <i>outcome</i> di beneficio.</p> <p>Alla luce di tutte le evidenze sopra riportate, il panel auspica l'utilizzo in prevenzione secondaria del vaccino anti-HPV in caso di nuovo riscontro di lesioni anali/cervicali/del cavo orale HPV+. Resta ovviamente prioritaria la prevenzione primaria con la promozione della vaccinazione anti-HPV a tutti gli adolescenti, come previsto dal PNPV 2023-2025.</p>
<p><b>Implicazioni per le ricerche future:</b> /</p>
<p><b>Qualità delle prove:</b> La qualità delle prove è stata abbassata di un livello per imprecisione a causa dell'intervallo di confidenza molto ampio.</p>
<p><b>Qualità globale delle prove:</b> La qualità globale delle prove è stata giudicata <b>MOLTO BASSA</b> per tipologia di alcuni studi inclusi, imprecisione, eterogeneità.</p>
<p><b>COI: nessun conflitto dichiarato</b></p>

## Bibliografia

1. Doorbar J, Quint W, Banks L, et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccines*. 2012; 30 Suppl 5:F55-70.
2. Garland SM, Steben M, Sings HL, et al. Natural history of genital warts: analysis of the placebo arm of 2 randomized phase III trials of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine. *J Infect Dis*. 2009; 199(6):805-14.
3. Roman BR, Aragonés A. Epidemiology and incidence of HPV-related cancers of the head and neck. *J Surg Oncol*. 2021; 124(6):920-2.
4. Giorgi Rossi P, Chini F, Borgia P, et al. Human Papilloma Virus (HPV), cervical cancer incidence and screening uptake: differences among Northern, Central and Southern Italy. *Epidemiol Prev*. 2012; 36(2):108-19.
5. Istituto Superiore di Sanità. Aspetti epidemiologici dell'infezione da Hpv in Italia. 2015. Available from: <https://www.epicentro.iss.it/hpv/epidemiologia-italia> (27 Apr 2024).
6. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, et al. The lower anogenital squamous terminology standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *J Low Genit Tract Dis*. 2012; 16(3):205-42.
7. Patel H, Wagner M, Singhal P, et al. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infect Dis*. 2013; 13(1):39.

8. Lebreton M, Carton I, Brousse S, et al. Vulvar intraepithelial neoplasia: classification, epidemiology, diagnosis, and management. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2020; 49(9):101801.
9. Shen F, Du Y, Cao K, et al. Acceptance of the human papillomavirus vaccine among general men and men with a same-sex orientation and its influencing factors: a systematic review and meta-analysis. *Vaccines.* 2024; 12(1):16.
10. Osmani V, Klug SJ. HPV-impfung zur prävention von genitalwarzen und krebsvorstufen – evidenzlage und bewertung. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz.* 2021; 64(5):590-9.
11. Pils S, Joura EA. From the monovalent to the nine-valent HPV vaccine. *Clin Microbiol Infect.* 2015; 21(9):827-33.
12. Di Donato V, Caruso G, Bogani G, et al. HPV vaccination after primary treatment of HPV-related disease across different organ sites: a multidisciplinary comprehensive review and meta-analysis. *Vaccines.* 2022; 10(2):239.
13. Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2023-2025. 20 marzo 2023. Available from: <https://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato1679488094.pdf>
14. Cai S, Tan X, Miao K, et al. Effectiveness and safety of therapeutic vaccines for precancerous cervical lesions: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol.* 2022; 12.
15. Trimble CL, Morrow MP, Kraynyak KA, et al. Safety, efficacy, and immunogenicity of VGX-3100, a therapeutic synthetic DNA vaccine targeting human papillomavirus 16 and 18 E6 and E7 proteins for cervical intraepithelial neoplasia 2/3: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet.* 2015; 386(10008):2078-88.
16. Kaufmann AM, Nieland JD, Jochmus I, et al. Vaccination trial with HPV16 L1E7 chimeric virus-like particles in women suffering from high grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN 2/3). *Int J Cancer.* 2007; 121(12):2794-800.
17. Karimi-Zarchi M, Allahqoli L, Nehmati A, et al. Can the prophylactic quadrivalent HPV vaccine be used as a therapeutic agent in women with CIN? A randomized trial. *BMC Public Health.* 2020; 20(1):274.
18. Harper DM, Nieminen P, Donders G, et al. The efficacy and safety of Tipapkinogen Sovacivec therapeutic HPV vaccine in cervical intraepithelial neoplasia grades 2 and 3: randomized controlled phase II trial with 2.5 years of follow-up. *Gynecol Oncol.* 2019; 153(3):521-9.
19. Pieralli A, Bianchi C, Auzzi N, et al. Indication of prophylactic vaccines as a tool for secondary prevention in HPV-linked disease. *Arch Gynecol Obstet.* 2018; 298(6):1205-10.
20. Joura EA, Garland SM, Paavonen J, et al. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ.* 2012; 344:e1401.
21. Coskuner ER, Ozkan TA, Karakose A, et al. Impact of the quadrivalent HPV vaccine on disease recurrence in men exposed to HPV infection: a randomized study. *J Sex Med.* 2014; 11(11):2785-91.
22. Kang WD, Choi HS, Kim SM. Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3)? *Gynecol Oncol.* 2013; 130(2):264-8.
23. Ghelardi A, Marrai R, Bogani G, et al. Surgical treatment of vulvar HSIL: adjuvant HPV vaccine reduces recurrent disease. *Vaccines.* 2021; 9(2):83.
24. Bogani G, Raspagliesi F, Sopracordevole F, et al. Assessing the long-term role of vaccination against HPV after Loop Electrosurgical Excision Procedure (LEEP): a propensity-score matched comparison. *Vaccines.* 2020; 8(4):717.
25. Sand FL, Kjaer SK, Frederiksen K, et al. Risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse after conization in relation to HPV vaccination status. *Int J Cancer.* 2020; 147(3):641-7.
26. Petrillo M, Dessole M, Tinacci E, et al. Efficacy of HPV vaccination in women receiving LEEP for cervical dysplasia: a single institution's experience. *Vaccines.* 2020; 8(1):45.
27. Casajuana-Pérez A, Ramírez-Mena M, Ruipérez-Pacheco E, et al. Effectiveness of prophylactic human papillomavirus vaccine in the prevention of recurrence in women conized for HSIL/CIN 2-3: the VENUS study. *Vaccines.* 2022; 10(2):288.
28. Del Pino M, Martí C, Torras I, et al. HPV Vaccination as adjuvant to conization in women with cervical intraepithelial neoplasia: a study under real-life conditions. *Vaccines.* 2020; 8(2):245.

## 6. SARS-CoV-2

### 6.1 Introduzione

Il *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) è un virus della famiglia dei coronavirus associati e del genere betacoronavirus, sottogenere sarbecovirus. Si tratta di un virus a singolo filamento di RNA positivo, codificante per quattro proteine strutturali: proteina S (*spike*, che permette al virus di penetrare la membrana della cellula ospite), E (involucro), M (membrana) e N (nucleocapside); la proteina N contiene il genoma dell'RNA mentre le proteine S, E e M creano insieme il capside virale.

L'infezione da SARS-CoV-2 è responsabile della pandemia di coronavirus disease 2019 (COVID-19), formalmente dichiarata dall'OMS l'11 marzo 2020 (1), e che ha causato al 12 maggio 2024 7.047.396 morti confermate (2). Sebbene la stessa OMS abbia formalizzato la fine dell'“Emergenza Sanitaria Pubblica di Portata Internazionale” il 5 maggio 2023 (1), la malattia risulta ancora presente sul territorio nazionale (3), e non seguendo dei chiari cicli stagionali sembra stia virando verso una progressiva endemizzazione (4-5). Per quanto sia ipotizzabile che attualmente gran parte dei casi di COVID-19 non sia diagnosticata correttamente e riportata all'ISS, il tasso di incidenza di nuove infezioni settimanali in Italia per 100.000 abitanti ad aprile 2024 risultava dello 0,9% (3).

All'inizio della pandemia da SARS-CoV-2, sono stati identificati due principali gruppi di virus (lignaggi), A e B, che differivano tra di loro per poche basi nucleotidiche. Il lignaggio A è stato il primo identificato (WIV04/2019), mentre il B è il più comune e più frequentemente isolato durante tutta la pandemia. Nel corso della pandemia sono stati inoltre isolati molti ceppi virali con una o più mutazioni, che sono state definite “varianti”. In alcuni casi, un lignaggio o un gruppo di lignaggi con cambiamenti genetici simili sono stati definiti dall'OMS come *variant of interest* (VOI), *variant of concern* (VOC), *variant of high consequence* (VOHC) o *variant being monitored* (VBM) in relazione alle caratteristiche che avrebbero potuto richiedere un'azione di sanità pubblica (6).

Nel corso della pandemia, alcune varianti sono state associate ad una virulenza incrementata, ad un differente profilo di immunogenicità ed anche ad una severità di malattia differenziale (7). Sebbene siano state identificate centinaia di varianti (8), 5 sono quelle che hanno destato maggiore interesse e che sono state classificate come varianti di “preoccupazione” da parte dell'OMS:



- la variante *Alfa* (B.1.1.7), individuata nel Regno Unito ad ottobre 2020, associata ad una maggiore trasmissibilità e ad una patologia più severa rispetto alla malattia originale;
- la variante *Beta* (B.1.351), individuata in Sudafrica a dicembre 2020;
- la variante *Delta* (B.1.617.2), individuata in India ad ottobre 2020;
- la variante *Gamma* (P.1), individuata in Giappone a gennaio 2021, associata a maggiore trasmissibilità;
- la variante *Omicron* (B.1.1.529), individuata in Botswana e Sudafrica a novembre 2021 e tuttora il lignaggio capostipite prevalente nel mondo; inizialmente associata ad una malattia meno severa ma ad un certo potenziale di immuno-evasione vaccinale (9-11). Diverse sottovarianti di B.1.1.529 sono state individuate nel corso del tempo, fra le quali: B.1.1.529.1, B.1.1.529.2, XBB, XBB.1, XBB.1.5 e XBB.1.16.

Sulla base delle diverse caratteristiche, le varianti *Alfa*, *Beta*, *Gamma*, *Delta*, così come il lignaggio genitore *Omicron* (B.1.1.529), sono considerate come le sole VOC circolanti in precedenza. Le VOI di maggior importanza nella prima metà del 2024 anche in Italia sono state la BA.2.86 e la NJ.1, caratterizzate da una sensibilità ai trattamenti antivirali simile alle VOI precedenti ed un certo potenziale di immuno-evasione vaccinale (12), mentre una VOI emergente con la potenzialità di diventare la variante prevalente successivamente alla stesura di queste Linee guida è la KP.2 (13).

Globalmente, il COVID-19 è una malattia associata a sintomi simil-influenzali, caratterizzata da febbre ed astenia nella maggior parte dei casi, e manifestazioni che coinvolgono le vie aeree ed il sistema respiratorio come tosse secca e dispnea, ma che vede anche casi di infezione asintomatica. Meno frequentemente si possono osservare sintomi extrarespiratori come quelli gastrointestinali (vomito, diarrea, dolori addominali). Altri sintomi caratteristici della fase avanzata di infezione sono i disturbi olfattivi (anosmia, disosmia) e del gusto (disgeusia). Più raramente il COVID-19 può portare a manifestazioni severe dovute ad un'attivazione pro-infiammatoria sistemica fino ad una vera e propria sindrome da rilascio citochinico (*citokine release syndrome*, CRS), con il rischio di sviluppare complicazioni potenzialmente fatali come ARDS, microangiopatia trombotica, danno d'organo, infezioni secondarie e sepsi.

Il tasso di mortalità (*case fatality rate*, CFR) da COVID-19 è notevolmente cambiato nel tempo. Numerosi studi hanno dimostrato come, con l'evolvere della pandemia, del susseguirsi di nuove varianti virali, del progressivo adattamento dei sistemi sanitari e l'introduzione di farmaci antivirali efficaci, si sia osservato un



miglioramento della mortalità (14-15). Se a marzo 2020 il CFR riportato in Italia era superiore al 7% (16), ad aprile 2024 il tasso di mortalità settimanale per 1.000.000 di abitanti nella popolazione generale risulta superiore all'1% solo nei pazienti con età maggiore o uguale agli 80 anni (3).

I pazienti oncologici, a causa delle loro fragilità intrinseche, sono particolarmente vulnerabili al COVID-19 ed hanno sempre sofferto di una maggiore mortalità rispetto alla popolazione generale. I CFR riportati nel 2020 per pazienti oncologici in Europa sono risultati consistentemente al di sopra del 30% (17-19), per poi stabilizzarsi a valori non trascurabili di circa il 10% per pazienti non selezionati per vaccinazione diagnosticati in fasi successive della pandemia, dominate dalla prevalenza della variante B.1.1.529 (20). In maniera analoga, anche i tassi di ospedalizzazione per COVID-19 e di complicazioni secondarie al COVID-19 (ARDS, danno d'organo, infezioni secondarie, patologie trombotiche, sepsi, ecc.) in pazienti oncologici sono stati mitigati dall'evolvere della pandemia, ma si attestano in ogni caso su valori significativi di circa 25% e 15% rispettivamente (20).

Un altro aspetto che riveste una particolare importanza nei pazienti oncologici è l'effetto disruptivo che l'infezione da SARS-CoV-2 può avere nei confronti della loro continuità di cura, anche nei casi in cui il COVID-19 non risulta essere fatale. È infatti riportato che nella popolazione generale circa il 10-15% dei pazienti sviluppa il "long COVID" (21-22), una sindrome "neuro-infiammatoria" caratterizzata dal perdurare di sintomi quali astenia/stanchezza cronica, decadimento neuro-cognitivo, tosse/dispnea, disgeusia/disosmia, che può persistere dai 6 ai 18 mesi. Una simile prevalenza di long COVID è riportata anche fra i pazienti oncologici che superano l'infezione attiva da SARS-CoV-2 (23-24). Purtroppo è stato dimostrato che, fra i pazienti che sono in trattamento attivo al momento della diagnosi di COVID-19 e che sospendono momentaneamente il trattamento durante l'infezione, il long COVID si associa ad un'aumentata probabilità di mancata ripresa delle cure o ad una modulazione delle stesse, con conseguente impatto negativo sugli *outcome* oncologici (7, 24).

## 6.2 Vaccini anti-SARS-CoV-2

L'introduzione della vaccinazione universale anti-SARS-CoV-2 a dicembre 2020 ha avuto un impatto radicale sull'evoluzione della pandemia. È stimato che le vaccinazioni abbiano prevenuto 14,4 milioni di decessi da COVID-19 nel mondo, nel periodo che va da dicembre 2020 a dicembre 2021 (25). Più nel

dettaglio, in Italia si stima che la campagna vaccinale abbia permesso di evitare 8 milioni di casi, più di 500.000 ospedalizzazioni e circa 150.000 morti nel periodo da dicembre 2020 a gennaio 2022 (26).

Diverse tipologie di vaccini anti-SARS-CoV-2 sono stati autorizzati dalla European Medicines Agency (EMA) e dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), nessuno con tecnologia che preveda l'utilizzo di virus vivo (27):

- **Vaccini con tecnologia mRNA** (Comirnaty e Spikevax): sono vaccini che veicolano RNA messaggero codificante la proteina immunogenica di superficie (proteina S, *spike*), che internalizzata nelle cellule del paziente porta a produzione della stessa, con conseguente stimolo antigenico, innescando pertanto una risposta immunitaria protettiva (anticorpale e cellulo-mediata). L'mRNA non entra nel nucleo cellulare e va incontro ad una degradazione spontanea, fenomeno che contribuisce all'ottimo profilo di sicurezza di questi vaccini. La tecnologia ad mRNA consente inoltre un rapido *editing* della sequenza proteica da codificare, senza necessità di condurre nuovi studi di sicurezza, rendendo questi vaccini particolarmente adatti ad essere aggiornati per le nuove varianti virali.
- **Vaccini a vettore virale** (Vaxzevria e Jcovden): sono vaccini che utilizzano un vettore virale non patogeno (come ad esempio un adenovirus non replicante), geneticamente modificato per codificare l'antigene S una volta internalizzato nell'ospite, che pertanto innesca una risposta immunitaria. Attualmente i vaccini Vaxzevria e Jcovden non sono più disponibili in Italia, essendo vaccini non aggiornati per le più recenti varianti del virus.
- **Vaccini a subunità proteica** (Nuvaxovid e VidPrevtyn Beta): utilizzano peptidi sintetici per la produzione di antigeni attraverso la tecnologia del DNA ricombinante. I frammenti proteici (cioè la proteina antigenica *spike*), pertanto, stimolano direttamente la risposta immunitaria nella persona vaccinata. Questi vaccini contengono un adiuvante che serve a stimolare la risposta immunitaria innata. Al momento della stesura di queste Linee guida, pur essendo approvato, VidPrevtyn Beta non è ancora commercializzato in Italia.
- **Vaccini a virus inattivato** (Valneva): sono prodotti coltivando il SARS-CoV-2 in colture cellulari e poi inattivandolo chimicamente. Questi vaccini a volte possono utilizzare degli adiuvanti. Al momento della stesura di queste Linee guida, pur essendo approvato, Valneva non è ancora commercializzato in Italia.

Alla luce della continua evoluzione del virus SARS-CoV-2, i vaccini originali sono stati progressivamente adattati alle varianti circolanti, per garantire una protezione continua contro il COVID-19. Sono stati prodotti sia vaccini bivalenti (mirati al ceppo originale e alle sottovarianti di Omicron BA.4 e BA.5), sia nuovi vaccini monovalenti con formulazione aggiornata alla variante Omicron XBB.1.5. Gli unici vaccini anti-XBB.1.5 a disposizione al momento della stesura di queste Linee guida sono Comirnaty, Spikevax e Nuvaxovid.

In origine il ciclo vaccinale completo prevedeva la somministrazione di almeno 2 dosi per i vaccini Comirnaty, Spikevax e Vaxzevria, e di 1 dose per il vaccino Jcovden, seguito poi da una terza ed una quarta dose *booster* ad intervalli di 4-6 mesi fino alla prima metà del 2022.

Come accennato in precedenza, l'infezione da SARS-CoV-2 è ancora presente sul territorio nazionale (3), e l'evoluzione post-pandemica al momento non sembra suggerire una potenziale stagionalità dell'andamento epidemiologico, bensì una progressiva endemizzazione (4-5). Considerando il fenomeno della *waning immunity*, cioè di una progressiva riduzione dei titoli anticorpali nei mesi dopo la vaccinazione, ed il susseguirsi di varianti virali con potenziale di immuno-evasione (28-29), si propone con forza l'opportunità di accedere ai programmi vaccinali.

In considerazione di ciò, il Ministero della Salute, il Consiglio Superiore di Sanità, l'AIFA e l'ISS hanno congiuntamente supportato la somministrazione concomitante dei vaccini anti-SARS-CoV-2 ed anti-influenzali o anti-pneumococcici, nel rispetto delle norme di buona pratica vaccinale (30), e diverse evidenze scientifiche supportano la fattibilità, efficacia e sicurezza di questa procedura (31-32).

Attualmente, la somministrazione di vaccini adattati alle nuove varianti virali XBB 1.5 per la campagna vaccinale 2023/2024 è stata raccomandata dal Ministero della Salute in tutte le persone di età uguale o superiore a 60 anni ed in diverse categorie a rischio, tra cui le persone affette da neoplasie solide (33). Nonostante ciò, i dati della singola campagna vaccinale 2023-2024 suggeriscono un'inadeguata adesione, con una copertura del 9,2% nella fascia di età fra i 60 ed i 69 anni, del 32,1% nella fascia di età fra i 70 ed i 79 anni e del 32,1% nella popolazione di età maggiore agli 80 anni (34).

Per quanto riguarda i trattamenti antitumorali, non esistono evidenze che suggeriscano un timing specifico per la data di vaccinazione anti-SARS-CoV-2, eccezion fatta per alcuni trattamenti specifici, come farmaci inibitori di CD20 e CAR-T anti CD19 (*Chimeric antigen receptor T cells*) utilizzati in pazienti con neoplasie

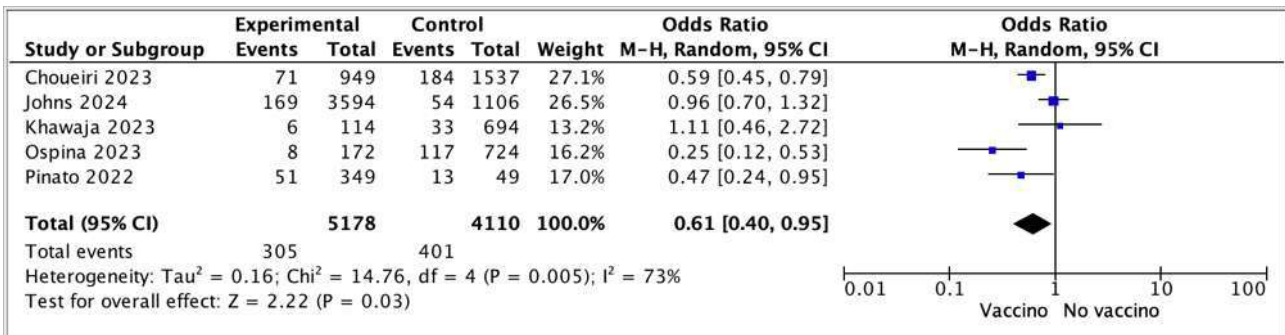
ematologiche, per i quali è preferibile, quando possibile, somministrare la vaccinazione prima dell'inizio del trattamento, al fine di garantirne una maggiore efficacia (35-36).

### **6.3 Prove di efficacia di un ciclo vaccinale completo anti-SARS-CoV-2 nei pazienti affetti da tumori solidi**

È stata eseguita una revisione sistematica della letteratura a sostegno dell'efficacia di almeno un ciclo vaccinale completo per il SARS-CoV-2 nei pazienti affetti da tumori solidi. I diversi vaccini a disposizione sono stati valutati indistintamente come unica strategia terapeutica e le prove di efficacia dei vaccini anti-SARS-CoV-2 considerate sono state dapprima la riduzione del tasso di mortalità (misurata attraverso la CFR), la riduzione del tasso di ospedalizzazione, la riduzione di complicanze secondarie a COVID-19 (ARDS, danno d'organo, infezioni secondarie, patologie trombotiche, sepsi, ecc.) e la riduzione del rischio di long COVID; secondariamente è stata anche valutata l'immunogenicità dei vaccini attraverso il tasso di sierconversione dopo un ciclo vaccinale completo, definito tramite la misurazione di immunoglobuline G (IgG) anti-S (*spike protein*).

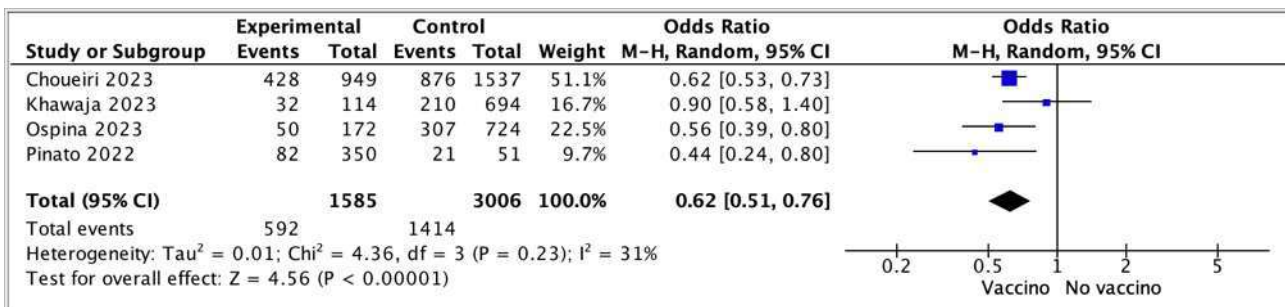
Dopo la procedura di *screening*, valutazione di eleggibilità e rimozione dei duplicati, sono stati inclusi 28 studi osservazionali che valutavano prove di efficacia di almeno un ciclo vaccinale completo anti-SARS-CoV-2 in pazienti affetti da tumori solidi (20, 37-59).

È stata effettuata una metanalisi degli studi osservazionali che hanno analizzato l'impatto di almeno un ciclo vaccinale completo sul tasso di mortalità (5 studi) (20, 37-39, 60) e sul tasso di ospedalizzazioni e di complicanze da COVID-19 (4 studi) (20, 37-39). Fra i 5178 pazienti che avevano ricevuto almeno un ciclo vaccinale completo sono stati osservati 305 decessi per un tasso di mortalità del 5,9%, mentre fra i 4110 pazienti che non avevano ricevuto un ciclo vaccinale completo sono stati osservati 401 decessi per un tasso di mortalità del 9,6%. Nel complesso, la vaccinazione SARS-CoV-2 è risultata essere associata ad un effetto relativo di riduzione significativa del rischio di decesso (OR 0,61; IC95% 0,40-0,95).



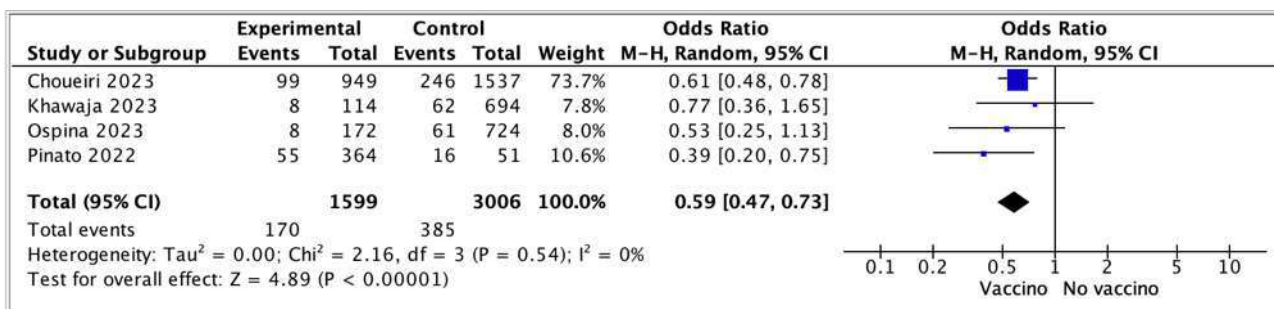
Forest plot – esito: mortalità.

Fra i 1585 pazienti che avevano ricevuto almeno un ciclo vaccinale completo sono state osservate 592 ospedalizzazioni (37,4%), mentre fra i 3006 pazienti che non avevano ricevuto un ciclo vaccinale completo sono state osservate 1414 ospedalizzazioni (47%), risultando una significativa riduzione complessiva del rischio di ospedalizzazione fra i pazienti vaccinati (OR 0,62; IC95% 0,51-0,76).



Forest plot – esito: ospedalizzazioni.

Fra i 1599 pazienti che avevano ricevuto almeno un ciclo vaccinale completo sono state riportate 170 complicanze da COVID-19 (10,6%), mentre fra i 3006 pazienti che non avevano ricevuto un ciclo vaccinale completo sono state riportate 385 complicanze da COVID-19 (12,8%), risultando una riduzione complessiva significativa del rischio di sviluppare complicanze da COVID-19 per i pazienti che avevano ricevuto almeno un ciclo vaccinale completo (OR 0,59; IC95% 0,47-0,73).



Forest plot – esito: tasso di complicanze.

Un solo studio osservazionale ha specificatamente indagato il ruolo protettivo della vaccinazione anti-SARS-CoV-2 nei confronti del long COVID in pazienti affetti da tumore solido (7), analizzando 1808 pazienti oncologici guariti dal COVID-19, riportando una riduzione significativa del rischio di sviluppare long COVID per i pazienti che avevano ricevuto un ciclo vaccinale completo prima dell'infezione (OR 0,42; IC95% 0,28-0,63).

Ulteriori 4 pubblicazioni escluse dalla metanalisi, perché analizzavano *outcome* compositi (61) o perché riportavano analisi dedicate a sottogruppi specifici tratte da studi più ampi già inclusi nella metanalisi (62-63), sono state revisionate. In uno studio che ha valutato 346 pazienti con tumore toracico, Bestvina et al. hanno riportato una riduzione significativa del rischio di mortalità e ospedalizzazione nei pazienti che avevano ricevuto un ciclo vaccinale completo prima dell'infezione da SARS-CoV-2 (OR 0,39; IC95% 0,15-0,57) (61). In uno studio che ha specificatamente valutato 240 pazienti affetti da tumori solidi in trattamento con inibitori dei *check-point* immunitari al momento della diagnosi da COVID-19, Cortellini et al. hanno riportato che i pazienti che avevano ricevuto almeno un ciclo vaccinale completo, il rischio di morte, ospedalizzazione e complicanze da COVID-19 era significativamente minore rispetto ai pazienti non vaccinati (62). Similmente, in uno studio che ha valutato 566 pazienti affette da tumore mammario, Tagliamento et al. hanno riportato che il rischio di morte, ospedalizzazione e complicanze era significativamente ridotto nelle pazienti vaccinate (63).

Nel complesso, 21 studi che hanno riportato il tasso di sierconversione dopo un ciclo vaccinale completo in pazienti affetti da tumori solidi sono stati revisionati (40-59). Il tasso di sierconversione dopo la vaccinazione contro SARS-CoV-2 è stato generalmente misurato valutando i livelli di anticorpi IgG anti-S

tramite saggi immunoenzimatici (ELISA) o saggi chemiluminescenti, che quantificavano la concentrazione di anticorpi nel siero dei pazienti. Le unità di misura più comunemente utilizzate sono state le unità di legame degli anticorpi (*Binding Antibody Units*, BAU) con dei *cut-off* quantitativi per determinare la sierconversione; ad esempio, un livello di IgG superiore a un valore predefinito (ad es. 50 BAU/ml, media della popolazione inclusa nello studio) viene considerato indicativo di una risposta immunitaria positiva.

Il tasso di sierconversione è risultato essere ottimale nella maggioranza degli studi esaminati, sebbene inferiore rispetto alla popolazione generale, con ratio superiori all'80% in 16 studi e con un range che andava da un minimo di 63,8% riportato da Karacin et al. (50) ad un massimo del 95% riportato da Monin et al. (55). In 7 studi è stato anche riportato che i pazienti che erano in trattamento oncologico attivo, in particolar modo con regimi contenenti chemioterapici citotossici, tendono a sviluppare titoli anticorpali inferiori, sebbene tale considerazione non sia scevra da bias associativi fra il trattamento oncologico stesso e le condizioni cliniche generali dei pazienti (44-45, 47, 52, 54, 57, 59).

In considerazione del fenomeno della *waning immunity* precedentemente descritto, del susseguirsi di varianti virali con potenziale immuno-evasione (28-29) e del ridotto tasso di sierconversione nei pazienti oncologici rispetto alla popolazione generale (64), l'immunogenicità delle dosi *booster* di richiamo del vaccino SARS-CoV-2 nei pazienti oncologici assume un'importanza clinica significativa, in particolare per i pazienti con neoplasie ematologiche e per quelli in trattamento chemioterapico attivo al momento della vaccinazione. Diversi studi hanno infatti dimostrato che una terza dose può migliorare significativamente l'immunogenicità della strategia vaccinale nel tempo. Ad esempio, è stato dimostrato che la dose di richiamo sviluppa una risposta immunitaria più robusta rispetto al regime primario a 2 dosi in pazienti in trattamento chemioterapico (65), con un potenziale beneficio anche rispetto alle varianti di preoccupazione (57). Due studi prospettici condotti in Italia hanno specificatamente analizzato il potenziale immunogenico della terza dose nei pazienti fragili ed oncologici, indicando come la dose *booster* potenzi significativamente la risposta immune rispetto alla seconda dose, con un buon rapporto costo/beneficio (66-67).

La risposta immunitaria cellulo-mediata ai vaccini anti-SARS-CoV-2, prevalentemente misurata attraverso l'analisi della risposta dei linfociti T, è cruciale per l'immunità contro il virus nei pazienti fragili in generale ed in particolare per i pazienti oncologici. Uno degli approcci principali per misurare questa risposta è tramite il saggio ELISpot (*Enzyme-Linked ImmunoSpot*), che quantifica il numero di cellule T che producono



citochine (prevalentemente interferone-gamma, IFN- $\gamma$ ), in risposta a peptidi derivati dalla proteina spike di SARS-CoV-2. Un altro metodo comunemente utilizzato è il saggio di attivazione dei linfociti T (*T-cell activation assay*), che misura l'espressione di marcatori di attivazione come CD69 e CD137 sulle cellule T dopo esposizione ai peptidi virali. Inoltre, la citometria a flusso consente un'analisi più dettagliata delle sottopopolazioni di cellule T, valutando non solo l'attivazione, ma anche la proliferazione e la produzione di altre citochine come l'interleuchina-2 (IL-2) ed il *tumor necrosis factor alfa* (TNF- $\alpha$ ).

Uno studio significativo in questo contesto è il progetto CAPTURE (*COVID-19 antiviral response in a pan-tumor immune monitoring study*), che ha esaminato la risposta immunitaria a SARS-CoV-2 nei pazienti oncologici vaccinati, mostrando come i pazienti con tumori solidi trattati con chemioterapia al momento della vaccinazione e quelli con tumori ematologici presentino una risposta anticorpale attenuata rispetto alla popolazione generale, ma nonostante ciò molti di essi sviluppano una robusta risposta cellulo-mediata, suggerendo un ruolo protettivo cruciale dell'immunità T-cellulare in questi pazienti (68).

Tali risultati sono stati confermati da uno studio italiano che ha valutato prospetticamente 142 pazienti affetti da tumore solido in trattamento oncologico sistemico, e ha riportato livelli medi di IFN- $\gamma$  significativamente aumentati dopo la terza dose *booster* di vaccinazione ad mRNA, indicando una robusta risposta T-cellulare, suggerendo inoltre che la stimolazione delle cellule T rimaneva efficace anche contro varianti di preoccupazione come Omicron e Delta, sebbene con una riduzione dell'attività neutralizzante rispetto all'*original strain* (67). Le implicazioni terapeutiche di questi risultati sono rilevanti per i pazienti fragili, in quanto la capacità di indurre una risposta cellulo-mediata efficace suggerisce che i vaccini peptidici, che mirano a stimolare specificamente i linfociti T, potrebbero rappresentare una strategia promettente per questa popolazione.

#### **6.4 Prove di danno della vaccinazione anti-SARS-CoV-2 nei pazienti affetti da tumori solidi**

Dalla revisione sistematica è emerso che 8 pubblicazioni hanno analizzato e riportato gli eventi avversi da vaccinazione anti-SARS-CoV-2 in pazienti affetti da tumori solidi (43, 46, 48, 53, 56, 66-67, 69).

In 6 studi sono stati valutati gli eventi avversi dopo un ciclo vaccinale completo (2 dosi) (43, 46, 48, 53, 56, 69). In tutti, gli eventi avversi sono stati valutati direttamente dagli *investigators* ed in 2 di questi è riportato

anche l'utilizzo di un questionario di studio (48, 53). Gli eventi avversi più comunemente riportati sono stati dolore locale nel sito di iniezione, astenia, cefalea e febbre.

Ariamanesh et al. hanno riportato dolore locale di severità lieve, moderata e severa rispettivamente nel 15,4%, 9,3% e 2,2% dei pazienti (43). Forster et al. hanno riportato dolore locale fino al 51,4% ed astenia fino al 35,1% dopo la seconda somministrazione (69). Gounant et al. hanno riportato dolore locale, eritema locale e febbre di intensità lieve in circa due terzi dei pazienti dopo la seconda somministrazione (48). Lasagna et al. (2021) hanno riportato dolore locale nel 28,6% e febbre nel 2,6% dei pazienti dopo la prima somministrazione (51). Linardou et al. hanno riportato fino al 64% di eventi avversi globali dopo la seconda somministrazione, costituiti da dolore locale nel 47,1% dei casi, astenia nel 28,6%, cefalea nel 24,3% e mialgie/artralgie nel 9,5% (53). Shmueli et al. hanno riportato fino al 26,4% e 20,2% di dolore locale dopo la prima e seconda somministrazione, rispettivamente (56). Di Noia et al. hanno riportato dolore locale nel 29,8% dei casi, astenia nell'8,3%, cefalea nel 3,9% e mialgie/artralgie nel 3,7% (46).

Due studi prospettici italiani hanno ulteriormente valutato il profilo di sicurezza della terza dose *booster* (66-67). Lasagna et al. (2022) (67) hanno riportato dolore locale al sito di iniezione nel 64,8% dei casi e febbre nel 24,6% dei casi, in assenza di reazioni da ipersensibilità e reazioni pro-trombotiche. Di Cosimo et al. (66) hanno analizzato una coorte di 320 pazienti "fragili", fra cui 77 pazienti con tumori solidi e 131 con neoplasie ematologiche, che riportavano i potenziali eventi avversi dopo la terza vaccinazione autonomamente attraverso un questionario. La percentuale di pazienti che riportavano eventi avversi severi/gravi era del 7,2% per il dolore locale, 4,7% per l'astenia, 5,6% per il dolore osseo e 5,6% per la febbre.

Pur considerando l'eterogeneità delle popolazioni arruolate e delle metodologie utilizzate per la valutazione degli eventi avversi, tutti gli studi hanno concluso che il profilo di *safety* della vaccinazione anti-SARS-CoV-2 nei pazienti oncologici è paragonabile a quello osservato nella popolazione generale, con eventi avversi generalmente poco rilevanti dal punto di vista clinico ed autolimitanti, che non perduravano oltre le 48-36 ore post-vaccinazione.

## 6.5 Prove di accettabilità della vaccinazione anti-SARS-CoV-2 nei pazienti affetti da tumori solidi

Tre pubblicazioni italiane hanno valutato l'accettabilità della vaccinazione anti-SARS-CoV-2 nei pazienti affetti da tumori solidi (70-72).

Di Noia et al. hanno riportato i risultati di una *survey* effettuata in una singola istituzione su pazienti con tumore solido in trattamento antitumorale sistemico, a cui veniva proposta la vaccinazione con BNT162b2 (Comirnaty) (70). Fra i 914 pazienti arruolati, 102 (11,2%) hanno rifiutato la vaccinazione. I motivi del rifiuto sono stati raccolti somministrando un questionario a scelta multipla composto da 6 *item*, e le ragioni più frequentemente riportate sono state le preoccupazioni per gli eventi avversi legati al vaccino (48,1%), l'interazione negativa con la terapia antitumorale concomitante (26,7%) e il timore di reazioni allergiche (10,7%).

Lasagna et al. hanno riportato i risultati di una *survey* condotta via *web* attraverso un questionario anonimo di 31 *item* sottoposto agli associati AIOM, atto ad esaminare la percezione degli oncologi italiani sulle malattie prevenibili con i vaccini attualmente disponibili. Fra i 114 rispondenti, solo il 30% ha dichiarato di proporre sistematicamente un calendario di vaccinazioni a tutti i pazienti sin dalla prima visita, mentre il 29% raccomanda i vaccini esclusivamente a specifiche categorie di pazienti (ad es. in procinto di iniziare una chemioterapia oppure per morbosità). D'altro canto, il 93% dei rispondenti aveva dichiarato di raccomandare il vaccino anti-SARS-CoV-2 e che la pandemia di COVID-19 aveva cambiato le loro abitudini, promuovendo una discussione proattiva con i pazienti sul tema vaccinazioni.

Tregnago et al. (72) hanno condotto uno studio volto a misurare i livelli di ansia, depressione e angoscia e l'atteggiamento verso la vaccinazione SARS-CoV-2 nei pazienti oncologici afferenti a due istituzioni italiane. Il 62% e il 57% dei pazienti che hanno accettato di essere vaccinati hanno risposto al sondaggio nei due ospedali partecipanti. Livelli di ansia *borderline* e livelli clinici di ansia sono stati registrati nel 14% e nel 10% degli intervistati, livelli *borderline* e clinici di depressione nel 14% e nell'8% e livelli di disagio moderato e grave nel 33% e nel 9%, nei due ospedali rispettivamente. Complessivamente, è stata riscontrata un'elevata fiducia nel fatto che la vaccinazione riducesse il rischio di ammalarsi di COVID-19 (70%), supportando un beneficio emotivo nei confronti dei rischi di contrarre l'infezione da SARS-CoV-2.

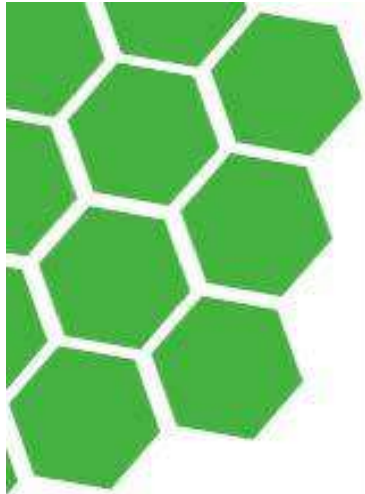
## Bibliografia

1. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Available from: <https://www.who.int/europe/emergencies/situations/covid-19> (accessed 12 May 2024).
2. Mathieu EHR, Rodès-Guirao L, Appel C, et al. Coronavirus Pandemic (COVID-19). <https://ourworldindata.org/coronavirus> (accessed 12 May 2024).
3. Istituto Superiore di Sanità. Aggiornamento nazionale relativo al periodo 22/04/2024 – 28/04/2024 dei dati della Sorveglianza Integrata COVID-19. Available from: [https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Bollettino-sorveglianza-integrata-COVID-19\\_2-maggio-2024.pdf](https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Bollettino-sorveglianza-integrata-COVID-19_2-maggio-2024.pdf) (accessed 12 May 2024).
4. Antia R, Halloran ME. Transition to endemicity: understanding COVID-19. *Immunity*. 2021; 54(10):2172-6.
5. Koelle K, Martin MA, Antia R, et al. The changing epidemiology of SARS-CoV-2. *Science*. 2022; 375(6585):1116-21.
6. Updated working definitions and primary actions for SARS-CoV-2 variants, 4 October 2023 file:///C:/Users/aless/Downloads/annex1\_updated\_working\_definitions\_17-08-2023.pdf (accessed 12 May 2024).
7. Fernandes Q, Inchakalody VP, Merhi M, et al. Emerging COVID-19 variants and their impact on SARS-CoV-2 diagnosis, therapeutics and vaccines. *Ann Med*. 2022; 54(1):524-40.
8. Cortellini A, Tabernero J, Mukherjee U, et al. SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529)-related COVID-19 sequelae in vaccinated and unvaccinated patients with cancer: results from the OnCovid registry. *Lancet Oncol*. 2023; 24(4):335-46.
9. Maslo C, Friedland R, Toubkin M, et al. Characteristics and outcomes of hospitalized patients in South Africa during the COVID-19 omicron wave compared with previous waves. *JAMA*. 2022; 327(6):583-4.
10. Ulloa AC, Buchan SA, Daneman N, et al. Estimates of SARS-CoV-2 Omicron variant severity in Ontario, Canada. *JAMA*. 2022; 327(13):1286-8.
11. Mannar D, Saville JW, Zhu X, et al. SARS-CoV-2 Omicron variant: antibody evasion and cryo-EM structure of spike protein-ACE2 complex. *Science*. 2022; 375(6582):760-4.
12. Ou G, Yang Y, Zhang S, et al. Evolving immune evasion and transmissibility of SARS-CoV-2: the emergence of JN.1 variant and its global impact. *Drug Discov Ther*. 2024; 18(1):67-70.
13. Kaku Y, Uriu K, Kosugi Y, et al. Virological characteristics of the SARS-CoV-2 KP.2 variant. *Lancet Infect Dis*. 2024; 24(7):e416 14.
14. OnCovid Study G, Pinato DJ, Patel M, et al. Time-dependent COVID-19 mortality in patients with cancer: an updated analysis of the OnCovid registry. *JAMA Oncol*. 2021; 8(1):114-122.
15. Dieci MV, Azzarello G, Zagonel V, et al. Clinical profile and mortality of Sars-Cov-2 infection in cancer patients across two pandemic time periods (Feb 2020-Sep 2020; Sep 2020-May 2021) in the Veneto Oncology Network: the ROVID study. *Eur J Cancer*. 2022; 167:81-91.
16. Livingston E, Bucher K. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA*. 2020; 323(14):1335.
17. Pinato DJ, Zambelli A, Aguilar-Company J, et al. Clinical portrait of the SARS-CoV-2 epidemic in European patients with cancer. *Cancer Discov*. 2020; 10(10):1465-74.
18. Lee LYW, Cazier J-B, Starkey T, et al. COVID-19 prevalence and mortality in patients with cancer and the effect of primary tumour subtype and patient demographics: a prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2020; 21(10):1309-16.
19. Lee LYW, Cazier J-B, Angelis V, et al. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395(10241):1919-26.
20. Pinato DJ, Aguilar-Company J, Ferrante D, et al. Outcomes of the SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) variant outbreak among vaccinated and unvaccinated patients with cancer in Europe: results from the retrospective, multicentre, OnCovid registry study. *Lancet Oncol*. 2022; 23(7):865-75.
21. Hastie CE, Lowe DJ, McAuley A, et al. True prevalence of long-COVID in a nationwide, population cohort study. *Nat Commun*. 2023; 14(1):7892.
22. Szanyi J, Howe S, Blakely T. The importance of reporting accurate estimates of long COVID prevalence. *The Lancet*. 2024; 403(10432):1136-7.
23. Cortellini A, Salazar R, Gennari A, et al. Persistence of long-term COVID-19 sequelae in patients with cancer: an analysis from the OnCovid registry. *Eur J Cancer*. 2022; 170:10-6.
24. Pinato DJ, Tabernero J, Bower M, et al. Prevalence and impact of COVID-19 sequelae on treatment and survival of patients with cancer who recovered from SARS-CoV-2 infection: evidence from the OnCovid retrospective, multicentre registry study. *Lancet Oncol*. 2021; 22(12):1669-80.
25. Watson OJ, Barnsley G, Toor J, et al. Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2022; 22(9):1293-302.
26. Istituto Superiore di Sanità. Infezioni da SARS-CoV-2, ricoveri e decessi associati a COVID-19 direttamente evitati dalla vaccinazione. Nota tecnica 27 dicembre 2020 – 31 gennaio 2022. Available from: [https://www.iss.it/documents/20126/6703853/NT\\_Eventi+evitati+COVID19\\_LAST.pdf/a140e155-bd62-adcd-1b29-d1be3464ed48?t=1649832260103](https://www.iss.it/documents/20126/6703853/NT_Eventi+evitati+COVID19_LAST.pdf/a140e155-bd62-adcd-1b29-d1be3464ed48?t=1649832260103) (accessed 14 May 2024).

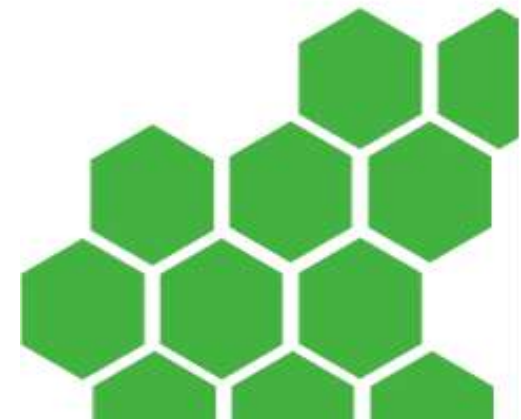
27. Istituto Superiore di Sanità. I vaccini anti COVID-19. Available from: <https://www.epicentro.iss.it/vaccini/covid-19> (accessed 17 May 2024).
28. Arashiro T, Arima Y, Kuramochi J, et al. Immune escape and waning immunity of COVID-19 monovalent mRNA vaccines against symptomatic infection with BA.1/BA.2 and BA.5 in Japan. *Vaccines*. 2023; 41(47):6969-79.
29. Menegale F, Manica M, Zardini A, et al. Evaluation of waning of SARS-CoV-2 vaccine-induced immunity: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Network Open*. 2023; 6(5):e2310650-e.
30. Intervallo temporale tra la somministrazione dei vaccini anti-SARS-CoV-2/COVID-19 e altri vaccini. Available from: [https://cdn.onb.it/2021/10/intervallo\\_vaccini\\_ottobre\\_2021.pdf](https://cdn.onb.it/2021/10/intervallo_vaccini_ottobre_2021.pdf) (accessed 17 May 2024).
31. Aydililo T, Balsera-Manzanero M, Rojo-Fernandez A, et al. Concomitant administration of seasonal influenza and COVID-19 mRNA vaccines. *Emerg Microbes Infect*. 2024; 13(1):2292068.
32. Baj A, Gasperina DD, Focosi D, et al. Safety and immunogenicity of synchronous COVID-19 and influenza vaccination. *J Clin Virol Plus*. 2022; 2(3):100082.
33. Ministero della Salute. Indicazioni e raccomandazioni per la campagna di vaccinazione autunnale/invernale 2023/2024 anti COVID-19. 27 settembre 2023. Available from: <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2023&codLeg=96278&parte=1%20&serie=null>
34. GIMBE. Monitoraggio indipendente della campagna vaccinale anti-COVID-19. 2024. Available from: <https://coronavirus.gimbe.org/vaccini.it-IT.html> (accessed 17 Jan 2024).
35. Onishi A, Matsumura-Kimoto Y, Mizutani S, et al. Impact of treatment with anti-CD20 monoclonal antibody on the production of neutralizing antibody against anti-SARS-CoV-2 vaccination in mature B-cell neoplasms. *Infect Drug Resist*. 2023; 16:509-19.
36. Dahiya S, Luetkens T, Lutfi F, et al. Impaired immune response to COVID-19 vaccination in patients with B-cell malignancies after CD19 CAR T-cell therapy. *Blood Adv*. 2022; 6(2):686-9.
37. Rajan S, Akhtar N, Sharma S, et al. COVID-19 vaccination for cancer patients: evidence, priority, and practice. *Vaccines*. 2021; 39(36):5075-7.
38. Ospina AV, Brugès R, Triana I, et al. Impact of vaccination against COVID-19 on patients with cancer in ACHOC-C19 study: real world evidence from one Latin American country. *J Cancer*. 2023; 14(13):2410-6.
39. Choueiri TK, Labaki C, Bakouny Z, et al. Breakthrough SARS-CoV-2 infections among patients with cancer following two and three doses of COVID-19 mRNA vaccines: a retrospective observational study from the COVID-19 and Cancer Consortium. *Lancet Reg Health Am*. 2023; 19:100445.
40. Addeo A, Shah PK, Bordry N, et al. Immunogenicity of SARS-CoV-2 messenger RNA vaccines in patients with cancer. *Cancer Cell*. 2021; 39(8):1091-8.e2.
41. Agbarya A, Sarel I, Ziv-Baran T, et al. Efficacy of the mRNA-based BNT162b2 COVID-19 vaccine in patients with solid malignancies treated with anti-neoplastic drugs. *Cancers*. 2021; 13(16):4191.
42. Amatu A, Pani A, Patelli G, et al. Impaired seroconversion after SARS-CoV-2 mRNA vaccines in patients with solid tumours receiving anticancer treatment. *Eur J Cancer*. 2022; 163:16-25.
43. Ariamanesh M, Porouhan P, PeyroShabany B, et al. Immunogenicity and safety of the inactivated SARS-CoV-2 vaccine (BBIBP-CorV) in patients with malignancy. *Cancer Invest*. 2022; 40(1):26-34.
44. Buttiron Webber T, Provinciali N, Musso M, et al. Predictors of poor seroconversion and adverse events to SARS-CoV-2 mRNA BNT162b2 vaccine in cancer patients on active treatment. *Eur J Cancer*. 2021; 159:105-12.
45. Cavanna L, Citterio C, Biasini C, et al. COVID-19 vaccines in adult cancer patients with solid tumours undergoing active treatment: seropositivity and safety. A prospective observational study in Italy. *Eur J Cancer*. 2021; 157:441-9.
46. Di Noia V, Pimpinelli F, Renna D, et al. Immunogenicity and safety of COVID-19 vaccine BNT162b2 for patients with solid cancer: a large cohort prospective study from a single institution. *Clin Cancer Res*. 2021; 27(24):6815-23.
47. Fenioux C, Teixeira L, Fourati S, et al. SARS-CoV-2 antibody response to 2 or 3 doses of the BNT162b2 vaccine in patients treated with anticancer agents. *JAMA Oncol*. 2022; 8(4):612-7.
48. Gounant V, Ferrè VM, Soussi G, et al. Efficacy of severe acute respiratory syndrome Coronavirus-2 vaccine in patients with thoracic cancer: a prospective study supporting a third dose in patients with minimal serologic response after two vaccine doses. *J Thorac Oncol*. 2022; 17(2):239-51.
49. Grinshpun A, Rottenberg Y, Ben-Dov IZ, et al. Serologic response to COVID-19 infection and/or vaccine in cancer patients on active treatment. *ESMO Open*. 2021; 6(6):100283.
50. Karacin C, Eren T, Zeynelgil E, et al. Immunogenicity and safety of the Coronavac vaccine in patients with cancer receiving active systemic therapy. *Future Oncol*. 2021; 17(33):4447-56.
51. Lasagna A, Agustoni F, Percivalle E, et al. A snapshot of the immunogenicity, efficacy and safety of a full course of BNT162b2 anti-SARS-CoV-2 vaccine in cancer patients treated with PD-1/PD-L1 inhibitors: a longitudinal cohort study. *ESMO Open*. 2021; 6(5):100272.
52. Ligumsky H, Safadi E, Etan T, et al. Immunogenicity and safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine among actively treated cancer patients. *J National Cancer Inst*. 2021; 114(2):203-9.



53. Linardou H, Spanakis N, Koliou G-A, et al. Responses to SARS-CoV-2 vaccination in patients with cancer (ReCOVER Study): a prospective cohort study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Cancers*. 2021; 13(18):4621.
54. Massarweh A, Eliakim-Raz N, Stemmer A, et al. Evaluation of seropositivity following BNT162b2 messenger RNA vaccination for SARS-CoV-2 in patients undergoing treatment for cancer. *JAMA Oncol*. 2021; 7(8):1133-40.
55. Monin L, Laing AG, Muñoz-Ruiz M, et al. Safety and immunogenicity of one versus two doses of the COVID-19 vaccine BNT162b2 for patients with cancer: interim analysis of a prospective observational study. *Lancet Oncol*. 2021; 22(6):765-78.
56. Shmueli ES, Itay A, Margalit O, et al. Efficacy and safety of BNT162b2 vaccination in patients with solid cancer receiving anticancer therapy: a single centre prospective study. *Eur J Cancer*. 2021; 157:124-31.
57. Thakkar A, Gonzalez-Lugo JD, Goradia N, et al. Seroconversion rates following COVID-19 vaccination among patients with cancer. *Cancer Cell*. 2021; 39(8):1081-90.e2.
58. Waldhorn I, Holland R, Goshen-Lago T, et al. Six-month efficacy and toxicity profile of BNT162b2 vaccine in cancer patients with solid tumors. *Cancer Discov*. 2021; 11(10):2430-5.
59. Yasin AI, Aydin SG, Sümbül B, et al. Efficacy and safety profile of COVID-19 vaccine in cancer patients: a prospective, multicenter cohort study. *Future Oncol*. 2022; 18(10):1235-44.
60. Johns JD, Choe EJ, Chisolm PF, et al. The impact of COVID-19 and vaccination status on outcomes in veterans with head and neck squamous cell carcinoma. *Head & Neck*. 2024; 46(7):1698-705.
61. Bestvina CM, Whisenant JG, Torri V, et al. Coronavirus disease 2019 outcomes, patient vaccination status, and cancer-related delays during the Omicron wave: a brief report from the TERAVOLT Analysis. *JTO Clinical and Research Reports*. 2022; 3(8):100335.
62. Cortellini A, Dettorre GM, Dafni U, et al. Immune checkpoint inhibitor therapy and outcomes from SARS-CoV-2 infection in patients with cancer: a joint analysis of OnCovid and ESMO-CoCARE registries. *J ImmunoTher Cancer*. 2022; 10(11):e005732.
63. Tagliamento M, Gennari A, Lambertini M, et al. Pandemic phase-adjusted analysis of COVID-19 outcomes reveals reduced intrinsic vulnerability and substantial vaccine protection from severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 in patients with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2023; 41(15):2800-14.
64. Becerril-Gaitan A, Vaca-Cartagena BF, Ferrigno AS, et al. Immunogenicity and risk of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection after Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vaccination in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2022; 160:243-60.
65. Peeters M, Verbruggen L, Teuwen L, et al. Reduced humoral immune response after BNT162b2 coronavirus disease 2019 messenger RNA vaccination in cancer patients under antineoplastic treatment. *ESMO Open*. 2021; 6(5):100274.
66. Di Cosimo S, Lupo-Stanghellini MT, Costantini M, et al. Safety of third dose of COVID-19 vaccination in frail patients: results from the prospective Italian VAX4FRAIL study. *Front Oncol*. 2022; 12.
67. Lasagna A, Bergami F, Lilleri D, et al. Immunogenicity and safety after the third dose of BNT162b2 anti-SARS-CoV-2 vaccine in patients with solid tumors on active treatment: a prospective cohort study. *ESMO Open*. 2022; 7(2):100458.
68. Fendler A, Au L, Shepherd STC, et al. Functional antibody and T cell immunity following SARS-CoV-2 infection, including by variants of concern, in patients with cancer: the CAPTURE study. *Nat Cancer*. 2021; 2(12):1321-37.
69. Forster M, Wuerstlein R, Koenig A, et al. COVID-19 vaccination in patients with breast cancer and gynecological malignancies: a German perspective. *Breast*. 2021; 60:214-22.
70. Di Noia V, Renna D, Barberi V, et al. The first report on coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccine refusal by patients with solid cancer in Italy: early data from a single-institute survey. *Eur J Cancer*. 2021; 153:260-4.
71. Lasagna A, Brunello A, Silvestris N, et al. Italian oncologists and vaccinations against infectious diseases: results of a survey of the Italian Association of Medical Oncology. *Tumori*. 2024; 110(1):60-8.
72. Tregnago D, Avancini A, Belluomini L, et al. Cross-sectional survey evaluating the psychological impact of the COVID-19 vaccination campaign in patients with cancer: the VACCINATE study. *PLOS One*. 2024; 19(1):e0290792.



## **Appendice 1: Tabelle GRADE: evidence profile ed evidence to decision framework (EtD)**





## QUESITO 1

Autore/i: MC

Domanda: Vaccino anti-influenziale rispetto a nessun vaccino per pazienti oncologici in corso di trattamento chemioterapico

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	vaccini anti-influenziale	nessun vaccino	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Ospedalizzazione durante il picco influenzale (dicembre 2010 - febbraio 2011) (valutato con: Numero di ospedalizzazioni per febbre, infezioni respiratorie, polmoniti)

1 <sup>1</sup>	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	52/387 (13.4%)	53/419 (12.6%)	RR 1.06 (0.74 a 1.52)	8 più per 1.000 (da 33 meno a 66 più)	⊕⊕○○ Bassa	CRITICO
----------------	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	----------------	----------------	--------------------------	--	---------------	---------

Interruzione di chemioterapia per sindrome influenzale durante picco influenzale (dicembre 2010 - febbraio 2011)

1 <sup>1</sup>	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	7/387 (1.8%)	15/419 (3.6%)	RR 0.50 (0.21 a 1.23)	18 meno per 1.000 (da 28 meno a 8 più)	⊕⊕○○ Bassa	CRITICO
----------------	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	--------------	---------------	--------------------------	---	---------------	---------

Mortalità per ogni causa

2 <sup>1,2</sup>	studi osservazionali	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	non importante	nessuno	205/873 (23.5%)	388/1158 (33.5%)	OR 0.65 (0.53 a 0.80)	80 più per 1.000 (da 40 più a 120 più)	⊕○○○ Molto bassa	CRITICO
------------------	----------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------	-----------------	------------------	--------------------------	---	---------------------	---------

casi influenzali confermati in laboratorio

1 <sup>1</sup>	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	2/387 (0.5%)	4/419 (1.0%)	RR 0.54 (0.10 a 2.90)	4 meno per 1.000 (da 9 meno a 18 più)	⊕⊕○○ Bassa	IMPORTANTE
----------------	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	--------------	--------------	--------------------------	--	---------------	------------

sintomi e complicanze vaccino correlate

1 <sup>1</sup>	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	Dei 561 pazienti intervistati, 267 erano vaccinati. Cinquantanove pazienti (24,6%) hanno riferito eventi avversi locali e altri eventi avversi lievi. Nove pazienti (3,3%) hanno riportato febbre correlata alla vaccinazione				⊕⊕○○ Bassa	IMPORTANTE
----------------	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	---	--	--	--	---------------	------------

complicanze in caso di neutropenia - non riportato

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANTE
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	------------

visite ambulatoriali per influenza - non riportato

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	--

visite ambulatoriali per malattie respiratorie - non riportato

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	--

mortalità correlata ad influenza - non riportato

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	--

Reazioni avverse durante chemio - non riportato

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	--

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio; RR: Risk ratio

## Spiegazioni

a. Newcastle Ottawa scale score: basso

## References

1. Vinograd, Inbal, Eliakim-Raz, Noa, Farbman, Laura, Baslo, Rina, Taha, Ahmed, Sakhnini, Ali, Lador, Adi, Stemmer, Salomon, M., Gafer-Gvili, Anat, Paul, Leonard, Leibovici, and, Mical. Clinical Effectiveness of Seasonal Influenza Vaccine Among Adult Cancer Patients. Cancer; 2013.
2. Earle, Craig, C. Influenza Vaccination in Elderly Patients With Advanced Colorectal Cancer. J Clin Oncol; 2003.

DOMANDA

<p><b>Nei pazienti oncologici in corso di trattamento chemioterapico è raccomandato il vaccino anti-influenzale [versus nessun vaccino]?</b></p>	
<b>POPULATION:</b>	Pazienti oncologici in corso di trattamento chemioterapico
<b>INTERVENTION:</b>	Vaccino antinfluenzale
<b>COMPARISON:</b>	Nessun vaccino
<b>MAIN OUTCOMES:</b>	Ospedalizzazione durante il picco influenzale (dicembre 2010 - febbraio 2011); Interruzione di chemioterapia per sindrome influenzale durante picco influenzale (dicembre 2010 - febbraio 2011); Mortalità per ogni causa; casi influenzali confermati in laboratorio; sintomi e complicanze vaccino correlate; complicanze in caso di neutropenia; visite ambulatoriali per influenza; visite ambulatoriali per malattie respiratorie; mortalità correlata ad influenza; Reazioni avverse durante chemio
<b>SETTING:</b>	Outpatients
<b>PERSPECTIVE:</b>	
<b>BACKGROUND:</b>	
<b>CONFLICT OF INTERESTS:</b>	Nessun conflitto di interesse  PRESENTI: Azzarello, Baldo, Bianco, Cortellini, Dalu, Di Noia, Gambale, Lasagna, Pastorino e Sarmati ASSENTI: Baldanti, Marletta, Rossi

Problem																					
Is the problem a priority?																					
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA				CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	I pazienti oncologici hanno un rischio aumentato di sviluppare infezioni rispetto alla popolazione generale, con conseguente deterioramento delle condizioni generali, ritardo nella corretta somministrazione dei trattamenti oncologici e aumentato rischio di ospedalizzazione e morte. La maggior parte dei decessi correlati alle infezioni è attribuita a complicanze relate all'influenza, infezione prevenibile dalla vaccinazione. Il tasso di mortalità per infezioni fatali è quasi tre volte quello della popolazione generale [SMR, 2,92; 95% (intervallo di confidenza) CI 2,91-2,94]. E' pertanto necessaria un'indicazione sulla raccomandazione della vaccinazione antiinfluenzale al fine di poter migliorare la loro QoL.																				
Desirable effects																					
How substantial are the desirable anticipated effects?																					
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA				CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																
<input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input checked="" type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane Library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 24 ottobre 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 1334 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 8 lavori. Concludendo si è deciso di includere due studi osservazionali di confronto (Earle_2003 e Vinograd_2013). In più sono stati descritti 4 studi osservazionali a singolo braccio.																				
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certeza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con nessun vaccino</th> <th>Rischio con vaccini anti-influenzale</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>				Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con nessun vaccino	Rischio con vaccini anti-influenzale								
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)		Certeza delle prove (GRADE)	Commenti														
	Rischio con nessun vaccino	Rischio con vaccini anti-influenzale																			

	Ospedalizzazione durante il picco influenzale (dicembre 2010 - febbraio 2011) valutato con: Numero di ospedalizzazioni per febbre, infezioni respiratorie, polmoniti	Popolazione in studio 126 per 1.000	<b>134 per 1.000</b> (94 a 192)	<b>RR 1.06</b> (0.74 a 1.52)	806 (1 studio osservazionale) <sup>1</sup>	⊕⊕○○ Bassa	
	Interruzione di chemioterapia per sindrome influenzale durante picco influenzale (dicembre 2010 - febbraio 2011)	Popolazione in studio 36 per 1.000	<b>18 per 1.000</b> (8 a 44)	<b>RR 0.50</b> (0.21 a 1.23)	806 (1 studio osservazionale) <sup>1</sup>	⊕⊕○○ Bassa	
	Mortalità per ogni causa	Popolazione in studio 335 per 1.000	<b>247 per 1.000</b> (211 a 287)	<b>OR 0.65</b> (0.53 a 0.80)	2031 (2 studi osservazionali) <sup>1,2</sup>	⊕○○○ Molto bassa <sup>a</sup>	
	casi influenzali confermati in laboratorio	Popolazione in studio 10 per 1.000	<b>5 per 1.000</b> (1 a 28)	<b>RR 0.54</b> (0.10 a 2.90)	806 (1 studio osservazionale) <sup>1</sup>	⊕⊕○○ Bassa	
<p>a. Vinograd, Inbal, Eliakim-Raz, Noa, Farbman, Laura, Baslo, Rina, Taha, Ahmed, Sakhnini, Ali, Lador, Adi, Stemmer, Salomon, M., Gafter-Gvili, Anat, Paul, Leonard, Leibovici, and, Mical. Clinical Effectiveness of Seasonal Influenza Vaccine Among Adult Cancer Patients. Cancer; 2013.</p> <p>b. Earle, Craig, C. Influenza Vaccination in Elderly Patients With Advanced Colorectal Cancer. J Clin Oncol; 2003.</p> <p>a. Newcastle Ottawa scale score: basso</p>							

Forest plot per mortalità:

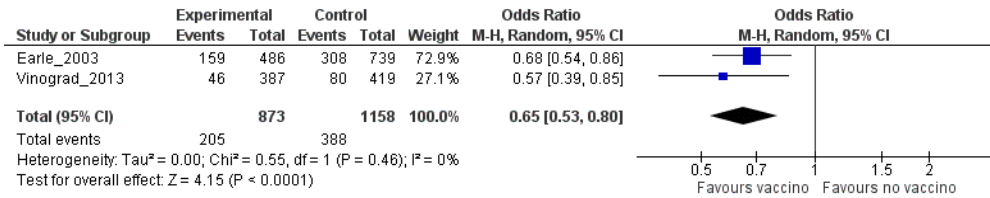


Tabella descrittiva degli studi a braccio singolo:

Nome dello studio (anno)	Disegno dello studio	Popolazione analizzata	Età (media±SD)	Vaccinazione	Risultati
Loulergue_2011	Studio osservazionale prospettico	25 pazienti in totale in terapia con docetaxel; 13 con cancro al seno e 12 con cancro alla prostata	Età media: 65 anni (range: 34-87 anni)	Somministrazione di vaccino antinfluenzale trivalente inattivato. I titoli anticorpali di virus dell'influenza di tipo A e B sono stati misurati prima della vaccinazione e 21 giorni dopo.	Il tasso di sieroconversione è stato definito come la percentuale di pazienti con un aumento dei titoli sierici X4 dopo la vaccinazione. Questi sono risultati bassi: 28% (95% CI: 23,1-33,3) per H1N1, 8% (95% CI: 7,7-8,3) per H3N2 e 16% (95% CI: 7,2-25) per il ceppo B. Non sono stati segnalati eventi avversi gravi (AE) correlati al vaccino. Tutti gli AE segnalati erano di intensità da lieve a moderata.
Nakashima_2017	Studio osservazionale prospettico	25 pazienti in totale con tumore al polmone: 18 maschi, 7 femmine	Età media: 68 anni ± 6,3 anni	Somministrazione di vaccino antinfluenzale trivalente inattivato. I titoli anticorpali di virus dell'influenza di tipo A e B sono stati misurati prima della vaccinazione e 4-6 settimane dopo.	Tra i pazienti con tumore al polmone, il tasso di sieroprotezione è stato dell'84% sia per A/H1N1 e anche per A/H3N2. Tuttavia, il tasso di sieroprotezione per il ceppo B è stato significativamente più basso in questa popolazione rispetto al ceppo A.
Strowd_2018	Studio osservazionale prospettico	27 pazienti in totale con tumore al cervello (11 maschi e 16 femmine); 85% con glioma, 11% con linfoma e 4% con meningioma. Il trattamento all'arruolamento comprendeva glucocorticoidi (n = 8, 3%), radioterapia (n = 2, 7%) e chemioterapia (n = 9, 33%).	Età media: 52,7 anni ± 13 anni	Somministrazione di vaccino antinfluenzale Fluzone ad alte dosi. I titoli anticorpali di virus dell'influenza sono stati misurati prima della vaccinazione, a 28 giorni e dopo tre mesi.	La vaccinazione ad alte dosi è stata complessivamente ben tollerata, senza tossicità di grado III-IV. I tassi di sieroconversione per i ceppi vaccinali A/H1N1, A/H3N2, e B sono stati significativamente alti: 65%, 69% e 50% rispettivamente. A 3 mesi, in questo coorte, non è stato osservato alcun caso di sieroprotezione in seguito alla vaccinazione ad alte dosi.
Sanada_2016	Studio osservazionale prospettico e multicentrico	108 pazienti in totale (55 femmine e 54 maschi) in corso di chemioterapia, 70 con tumori solidi, 36 con neoplasie ematologiche e 3 con entrambi i tipi di tumore.	Età media: 61 anni (range: 21-89 anni)	Somministrazione di vaccino a due dosi. Le seconde vaccinazioni sono state eseguite nei pazienti che non hanno risposto a tutti e tre i ceppi virali dopo la prima vaccinazione. I titoli anticorpali di virus dell'influenza sono stati misurati prima della vaccinazione, 3-5 settimane dopo ogni vaccinazione e alla fine della stagione influenzale.	La percentuale di pazienti con titoli protettivi contro i tre ceppi virali è aumentata significativamente dal 3 al 27% (p < 0,01) dopo la vaccinazione. Tra i 70 pazienti che hanno ricevuto la seconda vaccinazione, i titoli protettivi contro i singoli ceppi è aumentata del 10% (H1N1), dell'8% (H3N2) e del 3% (B) rispetto alla prima vaccinazione. Non sono stati osservati eventi avversi gravi.

Undesirable effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																
<p>● Trivial ○ Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know</p>	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane Library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 24 ottobre 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 1334 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 8 lavori. Concludendo si è deciso di includere due studi osservazionali di confronto (Earle_2003 e Vinograd_2013). In più sono stati descritti 4 studi osservazionali a singolo braccio.</p> <table border="1" data-bbox="528 662 1565 1123"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certeza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con nessun vaccino</th> <th>Rischio con vaccini anti-influenziale</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>sintomi e complicanze vaccino correlate</td> <td colspan="2">Dei 561 pazienti intervistati, 267 erano vaccinati. Cinquantanove pazienti (24,6%) hanno riferito eventi avversi locali e altri eventi avversi lievi. Nove pazienti (3,3%) hanno riportato febbre correlata alla vaccinazione</td> <td>-</td> <td>(1 studio osservazionale)<sup>1</sup></td> <td>⊕⊕○○ Bassa</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>1) Vinograd, Inbal, Eliakim-Raz, Noa, Farbman, Laura, Baslo, Rina, Taha, Ahmed, Sakhnini, Ali, Lador, Adi, Stemmer, Salomon,M., Gafter-Gvili, Anat, Paul, Leonard,Leibovici,and,Mical. Clinical Effectiveness of Seasonal Influenza Vaccine Among Adult Cancer Patients. Cancer; 2013.</p>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con nessun vaccino	Rischio con vaccini anti-influenziale	sintomi e complicanze vaccino correlate	Dei 561 pazienti intervistati, 267 erano vaccinati. Cinquantanove pazienti (24,6%) hanno riferito eventi avversi locali e altri eventi avversi lievi. Nove pazienti (3,3%) hanno riportato febbre correlata alla vaccinazione		-	(1 studio osservazionale) <sup>1</sup>	⊕⊕○○ Bassa		
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)					Certeza delle prove (GRADE)	Commenti								
	Rischio con nessun vaccino	Rischio con vaccini anti-influenziale																
sintomi e complicanze vaccino correlate	Dei 561 pazienti intervistati, 267 erano vaccinati. Cinquantanove pazienti (24,6%) hanno riferito eventi avversi locali e altri eventi avversi lievi. Nove pazienti (3,3%) hanno riportato febbre correlata alla vaccinazione		-	(1 studio osservazionale) <sup>1</sup>	⊕⊕○○ Bassa													



Tabella descrittiva degli studi a braccio singolo (si riporta anche negli effetti indesiderabili perché nei risultati della maggior parte degli studi è presente accenno agli eventi avversi vaccino correlati):

Nome dello studio(anno)	Disegno dello studio	Popolazione analizzata	Età (media±SD)	Vaccinazione	Risultati
Loulergue_2011	Studio osservazionale prospettico	25 pazienti in totale in terapia con docetaxel; 13 con cancro al seno e 12 con cancro alla prostata	Età media: 65 anni (range: 33-87 anni)	Somministrazione di vaccino antinfluenzale trivalente inattivato. I titoli anticorpali di virus dell'influenza di tipo A e B sono stati misurati prima della vaccinazione e 21 giorni dopo.	Il tasso di sieroconversione è stato definito come la percentuale di pazienti con un aumento dei titoli sierici 21 giorni dopo la vaccinazione. Questi sono risultati bassi: 28% (95% CI: 23,1-33,3) per H1N1, 8% (95% CI: 7,7-8,3) per H3N2 e 16% (95% CI: 7,7-25) per il ceppo B. Non sono stati segnalati eventi avversi gravi (AE) correlati al vaccino. Tutti gli AE segnalati erano di intensità da lieve a moderata.
Nakashima_2017	Studio osservazionale prospettico	25 pazienti in totale con tumore al polmone: 18 maschi, 7 femmine	Età media: 68 anni ± 6,3 anni	Somministrazione di vaccino antinfluenzale trivalente inattivato. I titoli anticorpali di virus dell'influenza di tipo A e B sono stati misurati prima della vaccinazione e 4-6 settimane dopo.	Tra i pazienti con tumore al polmone, il tasso di sieroprotezione è stato dell'84% sia per A/H1N1 e anche per A/H3N2. Tuttavia, il tasso di sieroprotezione per il ceppo B è stato significativamente più basso in questa popolazione rispetto al ceppo A.
Strowd_2018	Studio osservazionale prospettico	27 pazienti in totale con tumore al cervello (11 maschi e 16 femmine): 85% con glioma, 11% con linfoma e 4% con meningioma. Il trattamento all'arruolamento comprendeva glucocorticoidi (n = 8, 3%), radioterapia (n = 2, 7%) e chemioterapia (n = 9, 33%).	Età media: 52,7 anni ± 13 anni	Somministrazione di vaccino antinfluenzale trivalente ad alte dosi. I titoli anticorpali di virus dell'influenza sono stati misurati prima della vaccinazione, a 28 giorni e dopo tre mesi.	La vaccinazione ad alte dosi è stata complessivamente ben tollerata, senza tossicità di grado III-IV. I tassi di sieroconversione per i ceppi vaccinali A/H1N1, A/H3N2, e B sono stati significativamente alti: 65%, 69% e 50% rispettivamente. A 3 mesi, in questo coorte, non è stato osservato alcun calo di sieroprotezione in seguito alla vaccinazione ad alte dosi.
Sanada_2016	Studio osservazionale prospettico e multicentrico	109 pazienti in totale (55 femmine e 54 maschi) in corso di chemioterapia, 70 con tumori solidi, 36 con neoplasie ematologiche e 3 con entrambi i tipi di tumore.	Età media: 61 anni (range: 31-89 anni)	Somministrazione di vaccino a due dosi. Le seconde vaccinazioni sono state eseguite nei pazienti che non hanno risposto a tutti e tre i ceppi virali dopo la prima vaccinazione. I titoli anticorpali di virus dell'influenza sono stati misurati prima della vaccinazione, 3-5 settimane dopo ogni vaccinazione e alla fine della stagione influenzale.	La percentuale di pazienti con titoli protettivi contro i tre ceppi virali è aumentata significativamente dal 3 al 27% (p < 0,01) dopo la vaccinazione. Tra i 70 pazienti che hanno ricevuto la seconda vaccinazione, i titoli protettivi contro i singoli ceppi è aumentata del 10% (H1N1), dell'8% (H3N2) e del 3% (B) rispetto alla prima vaccinazione. Non sono stati osservati eventi avversi gravi.

**Certainty of evidence**

What is the overall certainty of the evidence of effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Very low</li> <li>● Low</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ High</li> <li>○ No included studies</li> </ul>	<p>La certezza globale delle prove è stata giudicata BASSA per alto rischio di bias di uno studio e per la tipologia stessa degli studi considerati.</p>	

Values		
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Important uncertainty or variability</li> <li><input type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probably no important uncertainty or variability</li> <li><input type="radio"/> No important uncertainty or variability</li> </ul>	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase Cochrane library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 24 ottobre 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 1334 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 15 lavori e nessuno è risultato pertinente.</p>	
Balance of effects		
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Favors the comparison</li> <li><input type="radio"/> Probably favors the comparison</li> <li><input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li><input type="radio"/> Probably favors the intervention</li> <li><input checked="" type="radio"/> Favors the intervention</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>La somministrazione del vaccino antinfluenzale in pazienti oncologici in corso di trattamento chemioterapico sembra non evidenziare alcuna differenza nel numero di ospedalizzazioni per febbre, infezioni respiratorie o polmoniti seppur con una bassa certezza nelle prove. La somministrazione del vaccino antinfluenzale in pazienti oncologici in corso di trattamento chemioterapico sembra evidenziare un vantaggio in termini di riduzione delle interruzioni della chemioterapia, riduzione della mortalità per ogni causa e riduzione di casi influenzali confermati in laboratorio seppur con una bassa/molto bassa certezza nelle prove.</p>	
Equity		
What would be the impact on health equity?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Reduced</li> <li><input type="radio"/> Probably reduced</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probably no impact</li> <li><input type="radio"/> Probably increased</li> <li><input type="radio"/> Increased</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase Cochrane library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 24 ottobre 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 1334 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 15 lavori e nessuno è risultato pertinente.</p>	

Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase Cochrane library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 24 ottobre 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 1334 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 15 lavori e 8 sono stati ritenuti includibili.</p> <p><b>Shih_2010:</b> Questo studio si proponeva di esaminare l'utilizzo della vaccinazione antinfluenzale tra pazienti affetti da cancro ed i familiari. Pertanto, i soggetti arruolabili sono stati identificati dal Medical Expenditure Panel Survey 2005 e 2006. La percentuale di vaccinati risultava sostanzialmente più alta tra i pazienti affetti da tumore con diagnosi recente ed anche tra i loro familiari (58.7% e 43.8% rispettivamente). Risultato simile è stato osservato nelle analisi stratificate per gruppi di età (18-49, 50-64 e 65 anni). I risultati delle regressioni logistiche hanno indicato che il gruppo di pazienti affetti da tumore con diagnosi recente aveva una probabilità significativamente maggiore di aver fatto il vaccino antinfluenzale rispetto ad individui senza tumore (OR [CI]1,62 [1,10, 2,36]; 1,50 [1,11, 2,02]; e 1,42 [1,06, 1,92] per i soggetti di età compresa tra i 18 e i 49 anni, tra i 50 e i 64 anni e tra i 65 anni, rispettivamente).</p> <p><b>Akin_2016:</b> Questo studio si proponeva di indagare l'utilizzo delle raccomandazioni sull'immunizzazione da parte del personale medico e sulla percezione relativa ai vaccini dei pazienti con cancro sottoposti a chemioterapia. Un questionario di 15 item sull'immunizzazione negli adulti con diagnosi di cancro è stato somministrato a pazienti con diversi tipi di cancro trattati in day-hospital. Un totale di 229 pazienti ha completato l'indagine. La vaccinazione risulta non essere mai stata raccomandata nel 93% dei partecipanti. Solo il 9% dei pazienti (n=21) è stato vaccinato dopo la diagnosi di cancro. È stata, inoltre, riscontrata una forte associazione tra il consiglio del medico e lo stato di vaccinazione. Infatti, tra coloro che non si sono vaccinati dopo la diagnosi di cancro, il motivo più frequente è stato: non raccomandato dal medico. Né i tassi di vaccinazione né le percezioni sull'immunizzazione degli adulti differivano in base all'età, al sesso, allo stato civile, alla presenza di co-morbilità o al tipo di tumore.</p> <p><b>Kosaka_2021:</b> Questo studio si proponeva di indagare la frequenza di vaccinazione antinfluenzale tra i pazienti giapponesi adulti affetti da cancro ed i loro atteggiamenti verso la vaccinazione. Pertanto, dal 1° settembre al 31 ottobre 2020, è stato divulgato un questionario via web a pazienti con cancro. In totale sono stati compilati 163 questionari. Cento (61,3%) partecipanti hanno ricevuto una</p>	<p>Il panel sottolinea l'importanza del counseling vaccinale che deve essere volto a una comunicazione aperta tra il medico e il paziente.</p> <p>L'ascolto attivo permette all'oncologo di comprendere le preoccupazioni dei pazienti sui vaccini e di rispondere ai loro dubbi e perplessità.</p> <p>E' altresì essenziale una adeguata formazione in materia da parte degli oncologi, con la creazione di un team multidisciplinare (igienisti, infettivologi, medici di medicina generale) per poter agire di concerto su questa tematica.</p>

	<p>vaccinazione antinfluenzale nella stagione 2019/2020 e i motivi principali per la vaccinazione sono stati i seguenti: raccomandazione da parte di medici professionisti, consapevolezza positiva della vaccinazione attraverso libri o internet e offerta di vaccinazione sul posto di lavoro. I motivi principali per non vaccinarsi, invece, sono stati la paura di eventi avversi, la mancanza di preoccupazione per l'infezione influenzale e la mancanza di fiducia nell'efficacia del vaccino.</p> <p><b>Lagler_2012:</b> L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare l'accettabilità, la tollerabilità e l'immunogenicità di un vaccino pandemico per l'influenza A (H1N1) senza adiuvante in pazienti oncologici con trattamento antitumorale in corso. Pertanto, ad un gruppo di 285 pazienti con tumori solidi che frequentavano il day clinic oncologico è stata offerta la vaccinazione gratuita durante la loro terapia; 260 (91,2%) hanno rifiutato la vaccinazione, 25 (8,8%; n = 15 femmine) hanno accettato.</p> <p><b>Maeda_2020:</b> Questo studio si proponeva di chiarire l'atteggiamento degli oncologi nei confronti della vaccinazione antinfluenzale e le problematiche relative a tale vaccinazione in caso di pazienti in chemioterapia in Giappone. Pertanto, un sondaggio sul web tra oncologi medici giapponesi è stato condotto tra il 1° novembre e il 31 dicembre 2019. Dei 1369 oncologi medici invitati a partecipare, 415 (30,3%) hanno risposto al sondaggio. Il questionario comprendeva 4 sezioni: "caratteristiche dell'oncologo", "atteggiamento dell'oncologo verso il vaccino antinfluenzale e lo stato attuale della vaccinazione in soggetti con cancro", "incidenza dell'infezione influenzale e complicazioni associate al trattamento" ed infine "politica di trattamento dell'infezione influenzale". In totale, 153 medici (36,9%) hanno risposto che non incoraggiavano attivamente la vaccinazione antinfluenzale per i pazienti in chemioterapia. Le ragioni addotte sono state principalmente la mancanza di prove di efficacia (48/153, 31,4%) e l'incertezza del momento appropriato per effettuarlo (46/153, 30,1%). 283 oncologi (68,2%) hanno riferito che i loro pazienti affetti da cancro avevano avuto un'infezione da influenza durante la chemioterapia e 169 (40,7%) hanno risposto che i loro pazienti avevano subito un ritardo nella somministrazione o l'interruzione dei farmaci a causa dell'infezione da influenza.</p> <p><b>Monier_2020:</b> Questo studio si proponeva di valutare la copertura vaccinale e i relativi fattori associati in pazienti oncologici. Pertanto, a pazienti adulti seguiti in un ospedale universitario francese per un tumore è stato chiesto di compilare un questionario anonimo nei mesi di settembre e ottobre 2016. Il questionario comprendeva domande sulla malattia di base, sulla chemioterapia, sulla vaccinazione antinfluenzale e sull'atteggiamento nei confronti della malattia e della vaccinazione. Il tasso di risposta al questionario è stato del 41,9% (N = 671) su 1.600 questionari distribuiti; 439 rispondenti erano affetti da un tumore solido. La metà dei pazienti aveva più di 65 anni. La chemioterapia era in corso o interrotta da meno di un anno nel 74,7% dei pazienti. Nei pazienti di età inferiore ai 65 anni sottoposti a chemioterapia, il tasso di vaccinazione antinfluenzale</p>	
--	---	--

	<p>è stato del 19,9%, mentre nei pazienti di età &gt; 65 anni la copertura è stata del 47%. Nel complesso, il 64,7% dei pazienti era comunque favorevole alla vaccinazione. L'assunzione del vaccino era associata all'età &gt; 65 anni (OR 4,5[2,9-7,0]) rispetto ai più giovani, all'informazione sulla vaccinazione fornita dal medico di famiglia (OR 12,9 [5,5-30,1] rispetto ad altre modalità di informazione (fornite dall'oncologo o da altri pazienti).</p> <p><b>Urun_2013:</b> Durante l'influenza stagionale del 2011-2012 sono stati intervistati 359 pazienti con neoplasie solide o ematologiche. I dati sono stati registrati in un questionario appositamente progettato dopo l'intervista. L'età mediana dei pazienti era di 57 anni (range 18-90) e 177 (49,3%) di questi erano di sesso femminile. Il tasso di vaccinazione antinfluenzale è stato del 17%. Il tasso di vaccinazione dei familiari, invece, è stato del 21,2%. Le cause più comuni della mancata vaccinazione sono state la mancanza di conoscenza delle indicazioni da parte dei pazienti (33,5%), la chemioterapia (22,1%), la paura degli effetti collaterali (12,5%), la convinzione di mancanza di efficacia (12,1%) e il mancato consiglio del medico curante (5,9%).</p> <p><b>Wumkes_2013:</b> Il tasso di vaccinazione antinfluenzale nei Paesi Bassi è stato analizzato tramite questionari compilati dai medici di base, all'interno di un bacino di utenza di 1,3 milioni di persone nel periodo 2010-2011. Su 433 pazienti adulti eleggibili trattati con chemioterapia per cancro al seno o al colon-retto, 144 pazienti hanno dato il permesso di rivolgere al loro medico di base un questionario. A questi ultimi è stata chiesta principalmente la loro opinione sulla responsabilità della vaccinazione antinfluenzale. Sono stati compilati 114 (79%) questionari. Sessantasette dei 114 pazienti (59%) sono stati vaccinati contro l'influenza. Quarantaquattro (66%) di questi pazienti avevano anche un'indicazione per la vaccinazione in base all'età (età ≥60 anni). Secondo il 48% dei medici di medicina generale, la responsabilità della vaccinazione è di competenza dell'oncologo medico curante.</p>	
--	--	--

**Feasibility**  
Is the intervention feasible to implement?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase Cochrane library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 24 ottobre 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 1334 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 15 lavori e nessuno è risultato pertinente.</p>	

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
<b>PROBLEM</b>	No	Probably no	Probably yes	<b>Yes</b>		Varies	Don't know
<b>DESIRABLE EFFECTS</b>	Trivial	Small	Moderate	<b>Large</b>		Varies	Don't know
<b>UNDESIRABLE EFFECTS</b>	<b>Trivial</b>	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
<b>CERTAINTY OF EVIDENCE</b>	Very low	<b>Low</b>	Moderate	High			No included studies
<b>VALUES</b>	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	<b>Probably no important uncertainty or variability</b>	No important uncertainty or variability			
<b>BALANCE OF EFFECTS</b>	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	<b>Favors the intervention</b>	Varies	Don't know
<b>EQUITY</b>	Reduced	Probably reduced	<b>Probably no impact</b>	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
<b>ACCEPTABILITY</b>	No	Probably no	<b>Probably yes</b>	Yes		Varies	Don't know
<b>FEASIBILITY</b>	No	Probably no	Probably yes	<b>Yes</b>		Varies	Don't know

Tipo di raccomandazione

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ●
---	--	--	---

## Conclusioni

### Recommendation

In pazienti oncologici in corso di trattamento chemioterapico, il vaccino antinfluenzale dovrebbe essere preso in considerazione come prima opzione rispetto a nessun tipo di vaccinazione antinfluenzale

### Justification

La scelta di una raccomandazione forte a favore dell'intervento pur avendo una certezza delle prove BASSA, si fonda sul fatto che, seppur sarebbero necessari ulteriori studi controllati, i dati disponibili evidenziano che i benefici sono superiori ai potenziali rischi e gli studi randomizzati sono in ogni caso eticamente non eseguibili.

## REFERENCES SUMMARY

1. Vinograd, Inbal, Eliakim-Raz, Noa, Farbman, Laura, Baslo, Rina, Taha, Ahmed, Sakhnini, Ali, Lador, Adi, Stemmer, Salomon, M., Gafer-Gvili, Anat, Paul, Leonard, Leibovici, and, Mical. Clinical Effectiveness of Seasonal Influenza Vaccine Among Adult Cancer Patients. *Cancer*; 2013.
2. Earle, Craig, C. Influenza Vaccination in Elderly Patients With Advanced Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*; 2003.
3. Loulergue P, Alexandre J, Iurisci I, Grabar S, Medioni J, Ropert S, Dieras V, Le Chevalier F, Oudard S, Goldwasser F, Lebon P, Launay O. Low immunogenicity of seasonal trivalent influenza vaccine among patients receiving docetaxel for a solid tumour: results of a prospective pilot study. *Br J Cancer*. 2011 May 24;104(11):1670-4. doi: 10.1038/bjc.2011.142. Epub 2011 May 3. PMID: 21540859; PMCID: PMC3111157.
4. Nakashima K, Aoshima M, Ohfuji S, Suzuki K, Katsurada M, Katsurada N, Misawa M, Otsuka Y, Kondo K, Hirota Y. Immunogenicity of trivalent influenza vaccine in patients with lung cancer undergoing anticancer chemotherapy. *Hum Vaccin Immunother*. 2017 Mar 4;13(3):543-550. doi: 10.1080/21645515.2016.1246094. Epub 2016 Nov 7. PMID: 27820665; PMCID: PMC5360112.
5. Sanada Y, Yakushijin K, Nomura T, Chayahara N, Toyoda M, Minami Y, Kiyota N, Mukohara T, Kawamoto S, Ito M, Matsuoka H, Minami H. A prospective study on the efficacy of two-dose influenza vaccinations in cancer patients receiving chemotherapy. *Jpn J Clin Oncol*. 2016 May;46(5):448-52. doi: 10.1093/jjco/hyw020. Epub 2016 Mar 13. PMID: 26977053.
6. Strowd RE, Russell G, Hsu FC, Carter AF, Chan M, Tatter SB, Laxton AW, Alexander-Miller MA, High K, Lesser GJ. Immunogenicity of high-dose influenza vaccination in patients with primary central nervous system malignancy. *Neurooncol Pract*. 2018 Aug;5(3):176-183. doi: 10.1093/nop/npx035. Epub 2018 Jan 6. PMID: 31385974; PMCID: PMC6655350.



## QUESITO 2

Autore/i: MC

Domanda: Vaccino anti-influenzale rispetto a nessun vaccino per pazienti oncologici in corso di trattamento immunoterapico

Setting: inpatients

Certainty assessment							Ne di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	vaccino anti-influenzale	nessun vaccino	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
<b>Overall survival</b>												
3 <sup>a</sup>	studi osservazionali	non importante	non importante <sup>b</sup>	serio <sup>c</sup>	non importante	nessuno	236 partecipanti	543 partecipanti	HR 0.78 (0.62 a 0.99) [morte per ogni causa]	9 più per 100 (da 0 meno a 17 più)	⊕○○○ Molto bassa	CRITICO
							-	32.0%		9 più per 100 (da 0 meno a 17 più)		
<b>Mortalità correlata all'influenza</b>												
2 <sup>d</sup>	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante <sup>e</sup>	non importante <sup>f</sup>	nessuno	0/663 (0.0%)	4/828 (0.5%)	RR 0.18 (0.01 a 3.80)	0 meno per 100 (da 0 meno a 1 più)	⊕⊕○○ Bassa	CRITICO
<b>Casi influenzali in popolazione con cancro in corso di immunoterapia (valutato con: conferma laboratorio)</b>												
1 <sup>g</sup>	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	molto serio <sup>f</sup>	nessuno	1/70 (1.4%)	3/92 (3.3%)	RR 0.66 (0.06 a 7.10)	1 meno per 100 (da 3 meno a 20 più)	⊕○○○ Molto bassa	CRITICO
<b>Casi influenzali in popolazione con cancro in corso di immunoterapia (valutato con: non confermato in laboratorio)</b>												
3 <sup>h</sup>	studi osservazionali	serio <sup>i</sup>	non importante	non importante	non importante	nessuno	212/1048 (20.2%)	323/977 (33.1%)	RR 0.72 (0.52 a 0.99)	9 meno per 100 (da 16 meno a 0 meno)	⊕○○○ Molto bassa	CRITICO

Riduzione della ospedalizzazione - non riportato

Certainty assessment							Ne di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	vaccino anti-influenzale	nessun vaccino	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICO
<b>Riduzione visite ambulatoriali per malattie respiratorie - non riportato</b>												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICO
<b>Discontinuation del trattamento immunoterapico</b>												
5 <sup>i</sup>	studi osservazionali	serio <sup>a</sup>	non importante <sup>e</sup>	non importante	serio <sup>m</sup>	nessuno	81/256 (31.6%)	119/337 (35.3%)	<b>RR 1.20</b> (0.74 a 1.80)	<b>7 più per 100</b> (da 9 meno a 28 più)	⊕○○○ Molto bassa	CRITICO
<b>Reazione allergica grave - non riportato</b>												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICO
<b>Reazione avverse immunorelate (follow up: intervallo 107 giorni a 28 mesi)</b>												
10 <sup>n</sup>	studi osservazionali	serio <sup>i</sup>	non importante	non importante	non importante	nessuno	312/957 (32.6%)	398/1462 (27.2%)	<b>RR 0.90</b> (0.72 a 1.10)	<b>3 meno per 100</b> (da 8 meno a 3 più)	⊕○○○ Molto bassa	CRITICO

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

### Spiegazioni

- a. Erickson 2021, Valachis 2021, Bersanelli 2018 (INVIDIa)
- b. I-quadro=38.1%
- c. Lunghezza del follow-up insufficiente
- d. Bersanelli 2018 e Bersanelli 2020
- e. 43 participants received pneumococcal and 2 tetanus vaccination together with influenza vaccine
- f. Nonostante l'intervallo di confidenza relativo molto ampio, è stato deciso di non abbassare per imprecisione in quanto l'intervallo di confidenza dell'effetto assoluto è molto stretto (evento raro)
- g. Failing 2020
- h. Bersanelli 2020, Bersanelli 2018, Gopalakrishnan
- i. Studi osservazionali non aggiustati per fattori confondenti e serie di casi non controllate
- j. Erickson 2020, Failing 2019, Reddy 2019, Munoz-Burgos 2018, Wijn 2018
- k. Bias di selezione dovuto alla mancanza di bilanciamento delle caratteristiche basali tra gruppo di vaccinati e non vaccinati
- l. I-quadro=65%
- m. Ampio intervallo di confidenza intorno alla stima assoluta
- n. Awadalla 2019, Erickson 21, Failing 2019, Gopalakrishnan 2018, Munoz-Burgos 2019, Reddy 2019, Roberts 2019, Valachis 2021, Vutukuri 2021, Wijn 2018

DOMANDA

Nei pazienti oncologici in corso di trattamento immunoterapico il vaccino anti-influenzale è raccomandato [rispetto a nessun vaccino]?	
POPULATION:	Pazienti oncologici in corso di trattamento immunoterapico
INTERVENTION:	Vaccino antinfluenzale
COMPARISON:	Nessun vaccino
MAIN OUTCOMES:	Overall survival; Mortalità correlata all'influenza; Casi influenzali in popolazione con cancro in corso di immunoterapia; Casi influenzali in popolazione con cancro in corso di immunoterapia; Riduzione della ospedalizzazione; Riduzione visite ambulatoriali per malattie respiratorie; Discontinuazione del trattamento immunoterapico; Reazione allergica grave; Reazioni avverse immunorelate
SETTING:	<b>OUTPATIENTS</b>
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	Nessun conflitto di interesse  PRESENTI: Azzarello, Baldo, Bianco, Cortellini, Dalu, Di Noia, Gambale, Lasagna, Pastorino e Sarmati  ASSENTI: Baldanti, Marletta, Rossi

Problem		
Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<p>I pazienti oncologici hanno un rischio aumentato di sviluppare infezioni rispetto alla popolazione generale, con conseguente deterioramento delle condizioni generali, ritardo nella corretta somministrazione dei trattamenti oncologici e aumentato rischio di ospedalizzazione e morte. La maggior parte dei decessi correlati alle infezioni è attribuita a complicanze relate all'influenza, infezione prevenibile dalla vaccinazione. Il tasso di mortalità per infezioni fatali è quasi tre volte quello della popolazione generale [SMR, 2,92; 95% (intervallo di confidenza) CI 2,91-2,94]. E' pertanto necessaria un'indicazione sulla raccomandazione della vaccinazione antiinfluenzale al fine di poter migliorare la loro QoL.</p>	
Desirable effects		
How substantial are the desirable anticipated effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input checked="" type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane Library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 24 ottobre 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 1334 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in <i>full-text</i> 8 lavori ed è stata inclusa una revisione sistematica del 2022 (Lopez-Olivo, 2022).</p> <p>La revisione sistematica ha incluso 19 studi.</p> <p>Nella tabella seguente vengono riportate le caratteristiche degli studi inclusi.</p>	

**Table 1.** Characteristics of the included studies.

Author, Year	Publication Type	Country	# of Centres	Design	Sample Size <sup>a</sup>	Recruitment Period	Follow-Up	Primary Outcomes	Secondary Outcomes	Funding
Awadalla 2019 [19,20] <sup>a</sup>	Full-text	USA, MA	16 for cases, 1 for controls	Case-control	641 <sup>a</sup>	02/2017-06/2017 and 11/2013-10/2014	250 days for controls, 175-301 cases <sup>b</sup>	Vaccine rates	MADE ratios	None
Bayle 2020 [9]	Full-text	France	1	Case series	30	2010-2016	6 months	Seroconversion rate, seroconversion	irAEs rates	None
Berzanielli 2016 [21,22]	Full-text	Italy	24	Retrospective cohort	300	11/2016-05/2017	31 months <sup>b</sup>	Influenza syndrome rates	Letality rates, cancer outcomes <sup>c</sup>	NR <sup>d</sup>
Berzanielli 2021 [23,24,25]	Full-text	Italy	22	Prospective cohort	1888	10/2019-01/2020	16 months	Influenza syndrome rates, COVID-19 rates	Letality rates, cancer outcomes <sup>c</sup>	FIOCC
Chong 2019 [26,27]	Full-text	USA, NY	1	Case series	370	08/2014-03/2016	5/12 days <sup>b</sup>	irAEs rates	Infection rates	NIH
De Tomis 2019 [28]	Abstract	Italy	1	Case series	76	10/2019-01/2019	NR	irAEs rates, letality rates	Influenza syndrome rates	NR
Enokson 2021 [29]	Abstract	USA, UT	1	Retrospective cohort	176	2013-2016	NR	irAEs rates, PFS, overall survival	ICI treatment discontinuation	
Falling 2016 [30] <sup>a</sup>	Full-text	USA, MN	1	Retrospective cohort	162	08/2014-08/2017	17.1 months <sup>b</sup>	irAEs rates	Influenza syndrome, ICI treatment discontinuation	NR <sup>d</sup>
Gopalakrishnan 2016 [31]	Abstract	USA, TN	1	Retrospective cohort	504	2010-2017	NR	Cancer outcomes <sup>c</sup>	Influenza syndrome rates, letality rates	NR
Gwyn 2019 [32]	Full-text	USA, CA	1	Uncontrolled trial	24	10/2017-12/2017	60 days	Influenza syndrome rates, irAEs rates	Cytokine levels	None
Kanalooufili 2017 [33]	Abstract	USA, IL	NR	Case series	28	NR	59 days or more	immunoglobulin levels, infection	Hospitalizations, irAEs rates	NR
Kaam 2019 [34,35]	Full-text	South Korea	2	Uncontrolled trial	136	06/2019-11/2019	6 months	Seroconversion rates, seroconversion	irAEs rates	GC-Pharma, Seoul National University Hospital Research Fund
Lauti 2010 [36,37,38]	Full-text	Switzerland	2	Retrospective cohort	34	10/2016-11/2016	60 days (37.6 months for overall survival)	Cytokine levels, Seroconversion rate, seroconversion	irAEs rates, radiographic and clinical response	Schoenmakers Foundation, Gottschalk-Jacobson Foundation, Swiss National Foundation
Munoz-Burgos 2010 [39]	Abstract	Spain	NR	Retrospective cohort	42	10/2017-01/2018	NR	irAEs rates	ICI treatment discontinuation	NR
Reedy 2010 [39]	Abstract	USA, MI	NR	Retrospective cohort	117	2014-2010	NR	irAEs rates	ICI treatment discontinuation	NR
Roberts 2015 [19]	Abstract	USA, MA	1	Retrospective cohort	282	01/2014-05/2015	NR	irAEs rates	NA	NR
Valerius 2021 [41]	Full-text	Sweden	3	Retrospective cohort	303	01/2016-05/2019	15 months <sup>b</sup>	PFS, overall survival	irAEs rates	None
Vidmar 2021 [42]	Abstract	USA, LA	1	Retrospective cohort	132	09/2015-01/2019	NR	irAEs rates	NA	NR
Wijn 2019 [43]	Full-text	Netherlands	1	Retrospective cohort	127	08/2015-01/2016 and 08/2016-01/2017	107 days for cases, 110 days for controls	irAEs rates	ICI treatment discontinuation, Tumor response, deaths	NR

Nella tabella seguente invece sono riportate le caratteristiche della popolazione inclusa in ciascuno studio.

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con nessun vaccino	Rischio con vaccino anti-influenzale				
Overall survival	Bassa  32 per 100	<b>41 per 100</b> (32 a 49)	<b>HR 0.78</b> (0.62 a 0.99) [morte per ogni causa]	779 (3 studi osservazionali) <sup>a</sup>	⊕○○○ Molto bassa <sup>b,c</sup>	
Mortalità correlata all'influenza	Popolazione in studio  0 per 100	<b>0 per 100</b> (0 a 2)	<b>RR 0.18</b> (0.01 a 3.80)	1491 (2 studi osservazionali) <sup>d</sup>	⊕⊕○○ Bassa <sup>e,f</sup>	
Casi influenzali in popolazione con cancro in corso di immunoterapia valutato con: conferma laboratorio	Popolazione in studio  3 per 100	<b>2 per 100</b> (0 a 23)	<b>RR 0.66</b> (0.06 a 7.10)	162 (1 studio osservazionale) <sup>g</sup>	⊕○○○ Molto bassa <sup>i</sup>	
Casi influenzali in popolazione con cancro in corso di immunoterapia valutato con: non confermato in laboratorio	Popolazione in studio  33 per 100	<b>24 per 100</b> (17 a 33)	<b>RR 0.72</b> (0.52 a 0.99)	2025 (3 studi osservazionali) <sup>h</sup>	⊕○○○ Molto bassa <sup>i</sup>	

Riduzione della ospedalizzazione - non riportato	-	-	-	-	-	
Riduzione visite ambulatoriali per malattie respiratorie - non riportato	-	-	-	-	-	
<p>c. Erickson 2021, Valachis 2021, Bersanelli 2018 (INVIDIa)</p> <p>d. Lunghezza del follow-up insufficiente</p> <p>e. I-quadro=38.1%</p> <p>f. Bersanelli 2018 e Bersanelli 2020</p> <p>g. 43 pazienti hanno ricevuto anche vaccino contro tetano e pneumococco contemporaneamente al vaccino contro influenza.</p> <p>h. Nonostante l'Intervallo di confidenza relativo molto ampio, è stato deciso di non abbassare per imprecisione in quanto l'intervallo di confidenza dell'effetto assoluto è molto stretto (evento raro)</p> <p>i. Falling 2020</p> <p>j. Bersanelli 2020, Bersanelli 2018, Gopalakrishnan</p> <p>k. Studi osservazionali non aggiustati per fattori confondenti e serie di casi non controllate</p>						

**Undesirable effects**  
How substantial are the undesirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																																		
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Trivial</li> <li><input checked="" type="radio"/> Small</li> <li><input type="radio"/> Moderate</li> <li><input type="radio"/> Large</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane Library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 24 ottobre 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 1334 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in <i>full-text</i> 8 lavori ed è stata inclusa una revisione sistematica del 2022. (Lopez-Olivo, 2022).</p> <table border="1" data-bbox="528 628 1547 1318"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certezza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con nessun vaccino</th> <th>Rischio con vaccino anti-influenzale</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Discontinuazione del trattamento immunoterapico</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">RR 1.20 (0.74 a 1.80)</td> <td rowspan="2">593 (5 studi osservazionali)<sup>a</sup></td> <td rowspan="2">⊕○○○ Molto bassa<sup>b,c,d</sup></td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>35 per 100</td> <td><b>42 per 100</b> (26 a 64)</td> </tr> <tr> <td>Reazione allergica grave - non riportato</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Reazione avverse immunorelate follow up: intervallo 107 giorni a 28 mesi</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">RR 0.90 (0.72 a 1.10)</td> <td rowspan="2">2419 (10 studi osservazionali)<sup>e</sup></td> <td rowspan="2">⊕○○○ Molto bassa<sup>f</sup></td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>27 per 100</td> <td><b>25 per 100</b> (20 a 30)</td> </tr> </tbody> </table> <p>b. Erickson 2020, Failing 2019, Reddy 2019, Munoz-Burgos 2018, Wijn 2018</p>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con nessun vaccino	Rischio con vaccino anti-influenzale	Discontinuazione del trattamento immunoterapico	Popolazione in studio		RR 1.20 (0.74 a 1.80)	593 (5 studi osservazionali) <sup>a</sup>	⊕○○○ Molto bassa <sup>b,c,d</sup>		35 per 100	<b>42 per 100</b> (26 a 64)	Reazione allergica grave - non riportato	-	-	-	-	-		Reazione avverse immunorelate follow up: intervallo 107 giorni a 28 mesi	Popolazione in studio		RR 0.90 (0.72 a 1.10)	2419 (10 studi osservazionali) <sup>e</sup>	⊕○○○ Molto bassa <sup>f</sup>		27 per 100	<b>25 per 100</b> (20 a 30)	
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)					Certezza delle prove (GRADE)	Commenti																										
	Rischio con nessun vaccino	Rischio con vaccino anti-influenzale																																		
Discontinuazione del trattamento immunoterapico	Popolazione in studio		RR 1.20 (0.74 a 1.80)	593 (5 studi osservazionali) <sup>a</sup>	⊕○○○ Molto bassa <sup>b,c,d</sup>																															
	35 per 100	<b>42 per 100</b> (26 a 64)																																		
Reazione allergica grave - non riportato	-	-	-	-	-																															
Reazione avverse immunorelate follow up: intervallo 107 giorni a 28 mesi	Popolazione in studio		RR 0.90 (0.72 a 1.10)	2419 (10 studi osservazionali) <sup>e</sup>	⊕○○○ Molto bassa <sup>f</sup>																															
	27 per 100	<b>25 per 100</b> (20 a 30)																																		



	<ul style="list-style-type: none"> <li>c. I-quadro=65%</li> <li>d. Ampio intervallo di confidenza intorno alla stima assoluta</li> <li>e. Bias di selezione dovuto alla mancanza di bilanciamento delle caratteristiche basali tra gruppo di vaccinati e non vaccinati</li> <li>f. Awadalla 2019, Erickson 21, Failing 2019, Gopalakrishnan 2018, Munoz-Burgos 2019, Reddy 2019, Roberts 2019, Valachis 2021, Vutukuri 2021, Wijn 2018</li> <li>g. Studi osservazionali non aggiustati per fattori confondenti e serie di casi non controllate</li> </ul>	
<p><b>Certainty of evidence</b> What is the overall certainty of the evidence of effects?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="radio"/> Very low</li> <li><input type="radio"/> Low</li> <li><input type="radio"/> Moderate</li> <li><input type="radio"/> High</li> <li><input type="radio"/> No included studies</li> </ul>	<p>La certezza globale delle prove è stata giudicata MOLTO BASSA per alto rischio di <i>bias</i> e imprecisione delle stime</p>	
<p><b>Values</b> Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Important uncertainty or variability</li> <li><input type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probably no important uncertainty or variability</li> <li><input type="radio"/> No important uncertainty or variability</li> </ul>	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase Cochrane library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 24 ottobre 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 1334 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in <i>full-text</i> 15 lavori e nessuno è risultato pertinente.</p>	

Balance of effects		
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Favors the comparison</li> <li><input type="radio"/> Probably favors the comparison</li> <li><input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li><input type="radio"/> Probably favors the intervention</li> <li><input checked="" type="radio"/> Favors the intervention</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>I membri del panel hanno ritenuto che il bilancio fra effetti desiderabili e indesiderabili sia a favore dell'intervento (effettuare la vaccinazione antinfluenzale)</p>	<p>Nonostante la certezza delle prove sia risultata molto bassa il giudizio del panel ritiene di essere a favore dell'intervento soprattutto per i dati riguardanti l'efficacia e la sicurezza in altri ambiti non oncologici</p>
Equity		
What would be the impact on health equity?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Reduced</li> <li><input type="radio"/> Probably reduced</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probably no impact</li> <li><input type="radio"/> Probably increased</li> <li><input type="radio"/> Increased</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase Cochrane library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 24 ottobre 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 1334 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in <i>full-text</i> 15 lavori e nessuno è risultato pertinente.</p>	<p>Il panel ritiene debba esserci una offerta attiva da parte dei medici oncologi in occasione della presa in carico del paziente</p>

Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase Cochrane library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 24 ottobre 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 1334 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in <i>full-text</i> 15 lavori e 8 sono stati ritenuti includibili.</p> <p><b>Shih_2010:</b> Questo studio si proponeva di esaminare l'utilizzo della vaccinazione antinfluenzale tra pazienti affetti da cancro ed i familiari. Pertanto, i soggetti arruolabili sono stati identificati dal Medical Expenditure Panel Survey 2005 e 2006. La percentuale di vaccinati risultava sostanzialmente più alta tra i pazienti affetti da tumore con diagnosi recente ed anche tra i loro familiari (58,7% e 43,8% rispettivamente). Risultato simile è stato osservato nelle analisi stratificate per gruppi di età (18-49, 50-64 e 65 anni). I risultati delle regressioni logistiche hanno indicato che il gruppo di pazienti affetti da tumore con diagnosi recente aveva una probabilità significativamente maggiore di aver fatto il vaccino antinfluenzale rispetto ad individui senza tumore (OR [CI]1,62 [1,10, 2,36]; 1,50 [1,11, 2,02]; e 1,42 [1,06, 1,92] per i soggetti di età compresa tra i 18 e i 49 anni, tra i 50 e i 64 anni e tra i 65 anni, rispettivamente).</p> <p><b>Akin_2016:</b> Questo studio si proponeva di indagare l'utilizzo delle raccomandazioni sull'immunizzazione da parte del personale medico e sulla percezione relativa ai vaccini dei pazienti con cancro sottoposti a chemioterapia. Un questionario di 15 item sull'immunizzazione negli adulti con diagnosi di cancro è stato somministrato a pazienti con diversi tipi di cancro trattati in <i>day-hospital</i>. Un totale di 229 pazienti ha completato l'indagine. La vaccinazione risulta non essere mai stata raccomandata nel 93% dei partecipanti. Solo il 9% dei pazienti (n=21) è stato vaccinato dopo la diagnosi di cancro. È stata, inoltre, riscontrata una forte associazione tra il consiglio del medico e lo stato di vaccinazione. Infatti, tra coloro che non si sono vaccinati dopo la diagnosi di cancro, il motivo più frequente è stato: non raccomandato dal medico. Né i tassi di vaccinazione né le percezioni sull'immunizzazione degli adulti differivano in base all'età, al sesso, allo</p>	<p>Il panel sottolinea l'importanza del counselling vaccinale che deve essere volto a una comunicazione aperta tra il medico e il paziente.</p> <p>L'ascolto attivo permette all'oncologo di comprendere le preoccupazioni dei pazienti sui vaccini e di rispondere ai loro dubbi e perplessità.</p> <p>E' altresì essenziale una adeguata formazione in materia da parte degli oncologi, con la creazione di un team multidisciplinare (igienisti, infettivologi, medici di medicina generale) per poter agire di concerto su questa tematica.</p> <p>I vaccini dovrebbero essere considerati come un aspetto della salute generale, indispensabili per la prevenzione delle malattie.</p>

	<p>stato civile, alla presenza di co-morbilità o al tipo di tumore.</p> <p><b>Kosaka_2021:</b> Questo studio si proponeva di indagare la frequenza di vaccinazione antinfluenzale tra i pazienti giapponesi adulti affetti da cancro ed i loro atteggiamenti verso la vaccinazione. Pertanto, dal 1° settembre al 31 ottobre 2020, è stato divulgato un questionario via web a pazienti con cancro. In totale sono stati compilati 163 questionari. Cento (61,3%) partecipanti hanno ricevuto una vaccinazione antinfluenzale nella stagione 2019/2020 e i motivi principali per la vaccinazione sono stati i seguenti: raccomandazione da parte di medici professionisti, consapevolezza positiva della vaccinazione attraverso libri o internet e offerta di vaccinazione sul posto di lavoro. I motivi principali per non vaccinarsi, invece, sono stati la paura di eventi avversi, la mancanza di preoccupazione per l'infezione influenzale e la mancanza di fiducia nell'efficacia del vaccino.</p> <p><b>Lagler_2012:</b> L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare l'accettabilità, la tollerabilità e l'immunogenicità di un vaccino pandemico per l'influenza A (H1N1) senza adiuvante in pazienti oncologici con trattamento antitumorale in corso. Pertanto, ad un gruppo di 285 pazienti con tumori solidi che frequentavano il day hospital oncologico è stata offerta la vaccinazione gratuita durante la loro terapia; 260 (91,2%) hanno rifiutato la vaccinazione, 25 (8,8%; n = 15 femmine) hanno accettato.</p> <p><b>Maeda_2020:</b> Questo studio si proponeva di chiarire l'atteggiamento degli oncologi nei confronti della vaccinazione antinfluenzale e le problematiche relative a tale vaccinazione in caso di pazienti in chemioterapia in Giappone. Pertanto, un sondaggio sul web tra oncologi medici giapponesi è stato condotto tra il 1° novembre e il 31 dicembre 2019. Dei 1369 oncologi medici invitati a partecipare, 415 (30,3%) hanno risposto al sondaggio. Il questionario comprendeva 4 sezioni: "caratteristiche dell'oncologo", "atteggiamento dell'oncologo verso il vaccino antinfluenzale e lo stato attuale della vaccinazione in soggetti con cancro", "incidenza dell'infezione influenzale e complicazioni associate al trattamento" ed infine "politica di trattamento dell'infezione influenzale". In totale, 153 medici (36,9%) hanno risposto che non incoraggiavano attivamente la vaccinazione antinfluenzale per i pazienti in chemioterapia. Le ragioni addotte sono state principalmente la mancanza di prove di efficacia (48/153, 31,4%) e l'incertezza del momento appropriato per effettuarlo (46/153, 30,1%). 283 oncologi (68,2%) hanno riferito che i loro pazienti affetti da cancro avevano avuto un'infezione da influenza durante la</p>	
--	--	--

chemioterapia e 169 (40,7%) hanno risposto che i loro pazienti avevano subito un ritardo nella somministrazione o l'interruzione dei farmaci a causa dell'infezione da influenza.

**Monier\_2020:**

Questo studio proponeva di valutare la copertura vaccinale e i relativi fattori associati in pazienti oncologici. Pertanto, a pazienti adulti seguiti in un ospedale universitario francese per un tumore è stato chiesto di compilare un questionario anonimo nei mesi di settembre e ottobre 2016. Il questionario comprendeva domande sulla malattia di base, sulla chemioterapia, sulla vaccinazione antinfluenzale e sull'atteggiamento nei confronti della malattia e della vaccinazione. Il tasso di risposta al questionario è stato del 41,9% (N = 671) su 1.600 questionari distribuiti; 439 rispondenti erano affetti da un tumore solido. La metà dei pazienti aveva più di 65 anni. La chemioterapia era in corso o interrotta da meno di un anno nel 74,7% dei pazienti. Nei pazienti di età inferiore ai 65 anni sottoposti a chemioterapia, il tasso di vaccinazione antinfluenzale è stato del 19,9%, mentre nei pazienti di età > 65 anni la copertura è stata del 47%. Nel complesso, il 64,7% dei pazienti era comunque favorevole alla vaccinazione. L'assunzione del vaccino era associata all'età > 65 anni (OR 4,5[2,9-7,0]) rispetto ai più giovani, all'informazione sulla vaccinazione fornita dal medico di famiglia (OR 12,9 [5,5-30,1] rispetto ad altre modalità di informazione (fornite dall'oncologo o da altri pazienti).

**Urun\_2013:**

Durante l'influenza stagionale del 2011-2012 sono stati intervistati 359 pazienti con neoplasie solide o ematologiche. I dati sono stati registrati in un questionario appositamente progettato dopo l'intervista. L'età mediana dei pazienti era di 57 anni (range 18-90) e 177 (49,3%) di questi erano di sesso femminile. Il tasso di vaccinazione antinfluenzale è stato del 17%. Il tasso di vaccinazione dei familiari, invece, è stato del 21,2%. Le cause più comuni della mancata vaccinazione sono state la mancanza di conoscenza delle indicazioni da parte dei pazienti (33,5%), la chemioterapia (22,1%), la paura degli effetti collaterali (12,5%), la convinzione di mancanza di efficacia (12,1%) e il mancato consiglio del medico curante (5,9%).

**Wumkes\_2013:**

Il tasso di vaccinazione antinfluenzale nei Paesi Bassi è stato analizzato tramite questionari compilati dai medici di base, all'interno di un bacino di utenza di 1,3 milioni di persone nel periodo 2010-2011. Su 433 pazienti adulti eleggibili trattati con chemioterapia per cancro al seno o al colon-retto, 144 pazienti hanno dato il permesso di rivolgere al loro medico di base un questionario. A questi ultimi è stata chiesta

	<p>principalmente la loro opinione sulla responsabilità della vaccinazione antinfluenzale. Sono stati compilati 114 (79%) questionari. Sessantasette dei 114 pazienti (59%) sono stati vaccinati contro l'influenza. Quarantaquattro (66%) di questi pazienti avevano anche un'indicazione per la vaccinazione in base all'età (età ≥60 anni). Secondo il 48% dei medici di medicina generale, la responsabilità della vaccinazione è di competenza dell'oncologo medico curante.</p>	
<b>Feasibility</b> Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase Cochrane library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 24 ottobre 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 1334 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in <i>full-text</i> 15 lavori e nessuno è risultato pertinente.	I medici dovrebbero poter fornire risorse autorevoli, come opuscoli informativi sui vaccini e siti internet ufficiali, per migliorare l'informazione da dare a pazienti e <i>caregivers</i> .

## SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	<b>Yes</b>		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	<b>Large</b>		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Trivial	<b>Small</b>	Moderate	Large		Varies	Don't know

	GIUDIZI						
CERTAINTY OF EVIDENCE	<b>Very low</b>	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	<b>Probably no important uncertainty or variability</b>	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	<b>Favors the intervention</b>	Varies	Don't know
EQUITY	Reduced	Probably reduced	<b>Probably no impact</b>	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	<b>Probably yes</b>	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	<b>Yes</b>		Varies	Don't know

**Tipo di raccomandazione**

Strong recommendation against the intervention <input type="radio"/>	Conditional recommendation against the intervention <input type="radio"/>	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison <input type="radio"/>	Conditional recommendation for the intervention <input type="radio"/>	<b>Strong recommendation for the intervention <input checked="" type="radio"/></b>
---	--	---	--	--

#### Recommendation

In pazienti oncologici in corso di trattamento immunoterapico, il vaccino antinfluenzale dovrebbe essere preso in considerazione come prima opzione rispetto a nessun tipo di vaccinazione antinfluenzale

#### Justification

Nonostante la certezza delle prove sia risultata molto bassa il giudizio del panel ritiene di essere a favore dell'intervento soprattutto per i dati riguardanti l'efficacia e la sicurezza in altri ambiti non oncologici e l'elevato rischio infettivo che hanno i pazienti oncologici.

#### Subgroup considerations

Nessuna considerazione

#### Implementation considerations

Nessuna considerazione

#### Monitoring and evaluation

Nessuna considerazione



### Research priorities

La partecipazione di pazienti affetti da cancro in differenti tipi di trattamento (chemioterapia/immunoterapia/terapie target) negli studi sui vaccini è indispensabile. Una anamnesi oncologica positiva non dovrebbe precludere l'eleggibilità e l'inclusione di coorti di pazienti che ricevono trattamenti antineoplastici.

## REFERENCES SUMMARY

Lopez-Olivo MA, Valerio V, Karpes Matusevich AR, Brizio M, Kwok M, Geng Y, Suarez-Almazor ME, Colmegna I. Safety and Efficacy of Influenza Vaccination in Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors. Systematic Review with Meta-Analysis. *Vaccines (Basel)*. 2022 Jul 27;10(8):1195. doi: 10.3390/vaccines10081195. PMID: 36016085; PMCID: PMC9412390.

QUESITO 3

Domanda: Il vaccino pneumococcico rispetto a nessun vaccino in pazienti oncologici con tumore solido ed in trattamento attivo

Certainty assessment							Impatto	Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			

Tasso di incidenza delle polmoniti

2 <sup>1,2</sup>	studi osservazionali	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	non importante	nessuno	Nello studio di Li et al. il tasso di incidenza delle polmoniti è stato significativamente più basso nei pazienti vaccinati (2188 pazienti) (142.80 per 1000 PY; 95% CI, 135.83-150.03 per 1000 PY) rispetto ai non vaccinati (2188 pazienti) (161.99 per 1000 PY; 95% CI, 154.37-169.90 per 1000 PY). Nello studio di Chiou et al. del 2019 il tasso di incidenza delle polmoniti è stato più basso nei pazienti sottoposti a vaccinazione (85.53 per 1000 PYs 95% CI: 77.41-93.65) rispetto ai pazienti non vaccinati (92.38 per 1000 PYs; 95% CI: 87.47-97.28).	⊕○○○ Molto bassa	
------------------	----------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------	--	---------------------	--

Ospedalizzazioni per polmonite

3 <sup>1,2,3</sup>	studi osservazionali	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	non importante	nessuno	Nello studio di Li et al. più pazienti nella coorte di coloro che hanno ricevuto il vaccino non è mai stata ospedalizzata rispetto a chi il vaccino non lo ha ricevuto (64.2% vs 62.2% rispettivamente). Nello studio di Chiou et al. 48 pazienti su 157 (31%) sottoposti a vaccinazione anti-pneumococcica hanno avuto un ricovero per polmonite rispetto a 233 pazienti su 628 (37%) che non hanno ricevuto la vaccinazione. Il tasso di ospedalizzazioni per polmonite in due anni è stato del 37.1% rispetto al 55.4% tra i pazienti vaccinati rispetto ai non vaccinati rispettivamente. Dopo analisi aggiustata per fattori confondenti la vaccinazione ha significativamente ridotto il tasso di ospedalizzazione per polmonite con un IRR di 0.74 e coefficiente beta negativo (-0.3006). Nello studio di Chiou et al del 2019 la proporzione di pazienti vaccinati senza ospedalizzazione o con 1 ospedalizzazione in un anno è stato più alto rispetto alla stessa proporzione dei pazienti non vaccinati (89.1% vs 88.8%, 7.9% vs 7.2%). Dopo analisi aggiustata per fattori confondenti la vaccinazione ha significativamente ridotto il rischio di ospedalizzazione per polmonite (IRR of 0.880).	⊕○○○ Molto bassa	
--------------------	----------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------	--	---------------------	--

Overall Survival

Certainty assessment							Impatto	Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			
3 <sup>1,2,3</sup>	studi osservazionali	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	non importante	nessuno	Nello studio di Li et al. la OS a 7 anni è stata complessivamente più alta nella popolazione sottoposta al vaccino rispetto ai non vaccinati (47.5% vs 42.3%). Nello studio di Chiou 2015 la sopravvivenza globale a 2 anni è stata del 46.6% tra i pazienti sottoposti a vaccinazione e del 26.2% tra i pazienti non vaccinati). Nello studio di Chiou et al. del 2019 la sopravvivenza globale è stata più alta nei pazienti sottoposti a vaccino rispetto ai pazienti non sottoposti a vaccino. (p= 0.001).	⊕○○○ Molto bassa	

CI: Confidence interval

### Spiegazioni

- a. La certezza nelle prove è stata abbassata per selection, performance e detection bias considerata la natura degli studi.
- b. Lo studio di Chiou et al. del 2019 non riporta le stime dell'effetto dovute alla sopravvivenza globale.

### References

1. Chiou, W. Y., Hung, S. K., Lin, H. Y., Chen, L. C., Hsu, F. C., Tsai, S. J., Yu, B. H., Lee, M. S., Li, C. Y.. Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on elderly patients with colorectal cancer: A population-based propensity score-matched cohort study. *Medicine* (Baltimore); Dec 2019.

2. Li, C. Y., Chen, L. C., Lin, H. Y., Lee, M. S., Hung, S. K., Lai, C. L., Huang, L. W., Yu, B. H., Hsu, F. C., Chiou, W. Y.. Impact of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccination on the frequency of pneumonia-related hospitalization and survival in elderly patients with prostate cancer: A seven-year nationwide matched cohort study. *Cancer*; Jan 1 2021.

3. Chiou, W. Y., Hung, S. K., Lai, C. L., Lin, H. Y., Su, Y. C., Chen, Y. C., Shen, B. J., Chen, L. C., Tsai, S. J., Lee, M. S., Li, C. Y.. Effect of 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Inoculated During Anti-Cancer Treatment Period in Elderly Lung Cancer Patients on Community-Acquired Pneumonia Hospitalization: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Medicine* (Baltimore); Jul 2015.

DOMANDA

<p>Nei pazienti oncologici in corso di trattamento attivo è raccomandato il vaccino anti-pneumococco [versus nessun vaccino]?</p>	
POPULATION:	Pazienti oncologici con tumore solido ed in trattamento attivo
INTERVENTION:	Vaccino pneumococcico
COMPARISON:	Nessun vaccino
MAIN OUTCOMES:	Tasso di incidenza delle polmoniti; Ospedalizzazioni per polmonite; <i>Overall Survival</i>
SETTING:	<i>OUTPATIENTS</i>
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	<p>Nessun conflitto di interesse</p> <p>PRESENTI: Azzarello, Baldo, Bianco, Cortellini, Dalu, Di Noia, Gambale, Lasagna, Pastorino e Sarmati</p> <p>ASSENTI: Baldanti, Marletta, Rossi</p>

Problem		
Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probably no</li> <li><input type="radio"/> Probably yes</li> <li><input checked="" type="radio"/> Yes</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>I pazienti oncologici hanno un rischio aumentato di sviluppare infezioni rispetto alla popolazione generale, con conseguente deterioramento delle condizioni generali, ritardo nella corretta somministrazione dei trattamenti oncologici e aumentato rischio di ospedalizzazione e morte. Assieme all'influenza, la polmonite da pneumococco causa la maggior parte dei decessi correlati alle infezioni. Come per l'influenza, anche per l'infezione da pneumococco esista la possibilità di una vaccinazione in grado di prevenire le complicanze e le forme gravi di infezione.</p>	
Desirable effects		
How substantial are the desirable anticipated effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Trivial</li> <li><input type="radio"/> Small</li> <li><input checked="" type="radio"/> Moderate</li> <li><input type="radio"/> Large</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>È stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a ottobre 2023. Dopo la rimozione dei duplicati e dei records non includibili, sono stati considerati ed analizzati tre studi:</p> <p>Lo studio di Li et al. ha analizzato retrospettivamente 4.376 pazienti anziani affetti da neoplasia della prostata, 2188 sottoposti a vaccinazione anti-pneumococco rispetto a 2188 pazienti non sottoposti a vaccinazione.</p> <p>Lo studio di Chiou et al. del 2015 ha analizzato retrospettivamente 785 pazienti anziani affetti da neoplasia del polmone, 157 sottoposti a vaccinazione anti-pneumococco e 628 non sottoposti a vaccinazione.</p> <p>Lo studio di Chiou et al. del 2019 ha analizzato retrospettivamente 10.448 pazienti anziani affetti da neoplasia del colon, di cui 2.622 sottoposti a vaccinazione e 7.866 non sottoposti a vaccinazione.</p>	

Esiti	Impatto	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)
Overall Survival	<p>Nello studio di Li et al. la OS a 7 anni è stata complessivamente più alta nella popolazione sottoposta al vaccino rispetto ai non vaccinati (47.5% vs 42.3%). Nello studio di Chiou 2015 la sopravvivenza globale a 2 anni è stata del 46.6% tra i pazienti sottoposti a vaccinazione e del 26.2% tra i pazienti non vaccinati). Nello studio di Chiou et al. del 2019 la sopravvivenza globale è stata più alta nei pazienti sottoposti a vaccino rispetto ai pazienti non sottoposti a vaccino. (p= 0.001).</p>	<p>(3 studi osservazionali)<sup>1,2,3</sup></p>	<p>⊕○○○ Molto bassa<sup>a</sup></p>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Chiou, W. Y., Hung, S. K., Lin, H. Y., Chen, L. C., Hsu, F. C., Tsai, S. J., Yu, B. H., Lee, M. S., Li, C. Y.. Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on elderly patients with colorectal cancer: A population-based propensity score-matched cohort study. <i>Medicine (Baltimore)</i>; Dec 2019.</li> <li>2. Li, C. Y., Chen, L. C., Lin, H. Y., Lee, M. S., Hung, S. K., Lai, C. L., Huang, L. W., Yu, B. H., Hsu, F. C., Chiou, W. Y.. Impact of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccination on the frequency of pneumonia-related hospitalization and survival in elderly patients with prostate cancer: A seven-year nationwide matched cohort study. <i>Cancer</i>; Jan 1 2021.</li> <li>3. Chiou, W. Y., Hung, S. K., Lai, C. L., Lin, H. Y., Su, Y. C., Chen, Y. C., Shen, B. J., Chen, L. C., Tsai, S. J., Lee, M. S., Li, C. Y.. Effect of 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Inoculated During Anti-Cancer Treatment Period in Elderly Lung Cancer Patients on Community-Acquired Pneumonia Hospitalization: A Nationwide Population-Based Cohort Study. <i>Medicine (Baltimore)</i>; Jul 2015.</li> </ol> <p>a. Lo studio di Chiou et al. del 2019 non riporta le stime dell'effetto dovute alla sopravvivenza globale.</p>			

Undesirable effects										
How substantial are the undesirable anticipated effects?										
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA		CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE							
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Trivial</li> <li>○ Small</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ Large</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>È stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a ottobre 2023. Dopo la rimozione dei duplicati e dei records non includibili, sono stati considerati ed analizzati tre studi:</p> <p>Lo studio di Li et al. ha analizzato retrospettivamente 4.376 pazienti anziani affetti da neoplasia della prostata, 2188 sottoposti a vaccinazione anti-pneumococco rispetto a 2188 pazienti non sottoposti a vaccinazione.</p> <p>Lo studio di Chiou et al. del 2015 ha analizzato retrospettivamente 785 pazienti anziani affetti da neoplasia del polmone, 157 sottoposti a vaccinazione anti-pneumococco e 628 non sottoposti a vaccinazione.</p> <p>Lo studio di Chiou et al. del 2019 ha analizzato retrospettivamente 10.448 pazienti anziani affetti da neoplasia del colon, di cui 2.622 sottoposti a vaccinazione e 7.866 non sottoposti a vaccinazione.</p>									
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Esiti</th> <th>Impatto</th> <th>N° dei partecipanti (studi)</th> <th>Certeza delle prove (GRADE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tasso di incidenza delle polmoniti</td> <td>Nello studio di Li et al. il tasso di incidenza delle polmoniti è stato significativamente più basso nei pazienti vaccinati (2188 pazienti) (142.80 per 1000 PY; 95% CI, 135.83-150.03 per 1000 PY) rispetto ai non vaccinati (2188 pazienti) (161.99 per 1000 PY; 95% CI, 154.37-169.90 per 1000 PY). Nello studio di Chiou et al. del 2019 il tasso di incidenza delle polmoniti è stato più basso nei pazienti sottoposti a vaccinazione (85.53 per 1000 PYs 95% CI: 77.41–93.65) rispetto ai pazienti non vaccinati (92.38 per 1000 PYs; 95% CI: 87.47–97.28).</td> <td>(2 studi osservazionali)<sup>1,2</sup></td> <td>⊕○○○ Molto bassa<sup>a</sup></td> </tr> </tbody> </table>	Esiti		Impatto	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Tasso di incidenza delle polmoniti	Nello studio di Li et al. il tasso di incidenza delle polmoniti è stato significativamente più basso nei pazienti vaccinati (2188 pazienti) (142.80 per 1000 PY; 95% CI, 135.83-150.03 per 1000 PY) rispetto ai non vaccinati (2188 pazienti) (161.99 per 1000 PY; 95% CI, 154.37-169.90 per 1000 PY). Nello studio di Chiou et al. del 2019 il tasso di incidenza delle polmoniti è stato più basso nei pazienti sottoposti a vaccinazione (85.53 per 1000 PYs 95% CI: 77.41–93.65) rispetto ai pazienti non vaccinati (92.38 per 1000 PYs; 95% CI: 87.47–97.28).	(2 studi osservazionali) <sup>1,2</sup>	⊕○○○ Molto bassa <sup>a</sup>
Esiti	Impatto	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)							
Tasso di incidenza delle polmoniti	Nello studio di Li et al. il tasso di incidenza delle polmoniti è stato significativamente più basso nei pazienti vaccinati (2188 pazienti) (142.80 per 1000 PY; 95% CI, 135.83-150.03 per 1000 PY) rispetto ai non vaccinati (2188 pazienti) (161.99 per 1000 PY; 95% CI, 154.37-169.90 per 1000 PY). Nello studio di Chiou et al. del 2019 il tasso di incidenza delle polmoniti è stato più basso nei pazienti sottoposti a vaccinazione (85.53 per 1000 PYs 95% CI: 77.41–93.65) rispetto ai pazienti non vaccinati (92.38 per 1000 PYs; 95% CI: 87.47–97.28).	(2 studi osservazionali) <sup>1,2</sup>	⊕○○○ Molto bassa <sup>a</sup>							

	<p>Ospedalizzazioni per polmonite</p>	<p>Nello studio di Li et al. più pazienti nella coorte di coloro che hanno ricevuto il vaccino non è mai stata ospedalizzata rispetto a chi il vaccino non lo ha ricevuto (64.2% vs 62.2% rispettivamente). Nello studio di Chiou et al. 48 pazienti su 157 (31%) sottoposti a vaccinazione anti-pneumococcica hanno avuto un ricovero per polmonite rispetto a 233 pazienti su 628 (37%) che non hanno ricevuto la vaccinazione. Il tasso di ospedalizzazioni per polmonite in due anni è stato del 37.1% rispetto al 55.4% tra i pazienti vaccinati rispetto ai non vaccinati rispettivamente. Dopo analisi aggiustata per fattori confondenti la vaccinazione ha significativamente ridotto il tasso di ospedalizzazione per polmonite con un IRR di 0.74 e coefficiente beta negativo (-0.3006). Nello studio di Chiou et al del 2019 la proporzione di pazienti vaccinati senza ospedalizzazione o con 1 ospedalizzazione in un anno è stato più alto rispetto alla stessa proporzione dei pazienti non vaccinati (89.1% vs 88.8%, 7.9% vs 7.2%). Dopo analisi aggiustata per fattori confondenti la vaccinazione ha significativamente ridotto il rischio di ospedalizzazione per polmonite (IRR of 0.880).</p>	<p>(3 studi osservazionali)<sup>1,2,3</sup></p>	<p>⊕○○○ Molto bassa<sup>a</sup></p>	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Chiou, W. Y., Hung, S. K., Lin, H. Y., Chen, L. C., Hsu, F. C., Tsai, S. J., Yu, B. H., Lee, M. S., Li, C. Y.. Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on elderly patients with colorectal cancer: A population-based propensity score-matched cohort study. <i>Medicine (Baltimore)</i>; Dec 2019.</li> <li>2. Li, C. Y., Chen, L. C., Lin, H. Y., Lee, M. S., Hung, S. K., Lai, C. L., Huang, L. W., Yu, B. H., Hsu, F. C., Chiou, W. Y.. Impact of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccination on the frequency of pneumonia-related hospitalization and survival in elderly patients with prostate cancer: A seven-year nationwide matched cohort study. <i>Cancer</i>; Jan 1 2021.</li> <li>3. Chiou, W. Y., Hung, S. K., Lai, C. L., Lin, H. Y., Su, Y. C., Chen, Y. C., Shen, B. J., Chen, L. C., Tsai, S. J., Lee, M. S., Li, C. Y.. Effect of 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Inoculated During Anti-Cancer Treatment Period in Elderly Lung Cancer Patients on Community-Acquired Pneumonia Hospitalization: A Nationwide Population-</li> </ol>					



	<p>Based Cohort Study. Medicine (Baltimore); Jul 2015.</p> <p>a. La certezza nelle prove è stata abbassata per selection, performance e detection bias considerata la natura degli studi.</p>	
<p><b>Certainty of evidence</b> What is the overall certainty of the evidence of effects?</p>		
<p>GIUDIZI</p>	<p>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Very low</li> <li>○ Low</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ High</li> <li>○ No included studies</li> </ul>	<p>La certezza nelle prove è stata complessivamente giudicata come molto bassa per rischio di performance, <i>selection</i>, <i>detection e reporting bias</i>.</p>	
<p><b>Values</b> Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?</p>		
<p>GIUDIZI</p>	<p>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Important uncertainty or variability</li> <li>○ Possibly important uncertainty or variability</li> <li>● Probably no important uncertainty or variability</li> <li>○ No important uncertainty or variability</li> </ul>	<p>Nessuna evidenza trovata</p>	

Balance of effects		
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Favors the comparison</li> <li><input type="radio"/> Probably favors the comparison</li> <li><input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li><input type="radio"/> Probably favors the intervention</li> <li><input checked="" type="radio"/> Favors the intervention</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>		
Equity		
What would be the impact on health equity?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Reduced</li> <li><input type="radio"/> Probably reduced</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probably no impact</li> <li><input type="radio"/> Probably increased</li> <li><input type="radio"/> Increased</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	Nessuna evidenza trovata	

Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probably no</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probably yes</li> <li><input type="radio"/> Yes</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase Cochrane library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 06 dicembre 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 153 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Tre lavori sono stati ritenuti includibili.</p> <p><b>Monier_2020:</b> Pazienti adulti seguiti in un ospedale universitario francese per tumore, hanno compilato volontariamente un questionario anonimo nei mesi di settembre e ottobre 2016. Il questionario comprendeva domande sulla malattia di base, sulla chemioterapia, sulle vaccinazioni effettuate e sull'atteggiamento nei confronti della vaccinazione. In totale sono stati distribuiti 1600 questionari. Hanno aderito 671 (41.9%) pazienti; la metà di questi (336; 50,1%) aveva un'età superiore ai 65 anni; sono stati divisi in due gruppi: 232 (34,6%) sono stati trattati per una neoplasia ematologica e 439 (65,4%) per un tumore solido. Un totale di 501 pazienti (74,7%) erano in trattamento oppure avevano concluso da poco la terapia oncologica. Dalla diagnosi di tumore il 39,7% (N = 267) dei pazienti intervistati ha dichiarato di aver ricevuto almeno una vaccinazione: 148 in oncologia e 119 in ematologia (34,6% vs 52,9%). Il tasso di vaccinazione contro lo pneumococco è stato del 7,2% (N = 48): 5,1% nell'unità di oncologia e 11,4% nell'unità di ematologia (P = 0,01). Infine, i risultati delle analisi univariate e multivariate hanno evidenziato che i fattori associati a un tasso di vaccinazione più elevato nella popolazione globale dello studio erano: età ≥65 anni (OR 4,5 [2,9-7,0]; P &lt; 0,0001), informazioni ricevute dal medico di famiglia (OR 12,9 [5,5-30,1]; P &lt; 0,0001), essere in trattamento per una neoplasia ematologica (OR 2,0 [1,3-3,1], P &lt; 0,008), e un'opinione positiva sulla vaccinazione (OR 2.0 [1.3-3.1]; P = 0.003).</p> <p><b>Toleman_2015:</b> Studio prospettico condotto per valutare l'impatto dell'implementazione di linee guida cliniche sulla vaccinazione dei pazienti in chemioterapia trattati in un ospedale inglese. E' stato condotto prima (2012) e dopo (2013-2014) l'introduzione di tali linee guida. L'implementazione di queste ultime è stata associata a un aumento significativo del tasso di vaccinazione contro lo pneumococco rispetto al 2012 (47% vs. 25%, P = 0,0018), anche se questo non si è mantenuto nell'anno successivo (34%, P = 0,13, vs. basale). Si è evidenziata una marcata disparità tra i pazienti di età ≤65 anni e quelli &gt;65 anni nel tasso di vaccinazione pneumococcica sia nel 2013</p>	

che nel 2014 (38 vs. 68 % e 17 vs. 53 %, rispettivamente).

**Urun\_2013:**

Tra il 2 gennaio e il 2 marzo 2012, 359 pazienti con tumori solidi e neoplasie ematologiche trattati presso il Dipartimento di Oncologia Medica dell'Università di Ankara, sono stati inclusi in questo studio. I dati sono stati registrati tramite un' intervista faccia a faccia seguendo un questionario standardizzato relativo alla vaccinazione antinfluenzale e pneumococcica. I pazienti avevano un'età mediana di 57 anni (18-90), per la maggior parte di sesso maschile (52.1%); tali pazienti erano per la maggior parte affetti da tumori gastrointestinali (26.5%), tumore al polmone (24.5%) e tumore al seno (24.2%). Le convinzioni dei pazienti sull'influenza e sulla vaccinazione erano diverse in base al loro livello di istruzione, ma simili per quanto riguarda il sesso e lo stadio della malattia. Coloro che hanno conseguito un diploma o avevano un'istruzione superiore, ritenevano che i vaccini contro influenza e pneumococco fossero molto protettivi e sicuri. Per la maggior parte dei pazienti, la vaccinazione è stata consigliata dagli oncologi medici e dai medici di famiglia. Le cause dell'assenza di vaccinazione sono invece riassunte nella tabella seguente:

**Table 4. Causes for not getting vaccinated**

<i>Causes</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
Not advised by medical oncologist	18	5.9
Fear of side effects	35	12.5
Lack of efficacy	34	12.1
No need	73	25.9
Don't have information	102	35.5
Maybe not appropriate during chemotherapy	67	22.1

Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probably no</li> <li><input type="radio"/> Probably yes</li> <li><input checked="" type="radio"/> Yes</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	Nessuna evidenza trovata	Il panel non identifica significative criticità nell'implementazione dell'intervento (proposta vaccinale ai pazienti oncologici in corso di trattamento attivo) a fronte di valide strategie di collaborazione con le diverse figure sanitarie (oncologo in primis, ma anche igienista, infettivologo, medico di medicina generale)

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	<b>Yes</b>		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	<b>Moderate</b>	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	<b>Trivial</b>	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	<b>Very low</b>	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	<b>Probably no important uncertainty or variability</b>	No important uncertainty or variability			

GIUDIZI							
<b>BALANCE OF EFFECTS</b>	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	<b>Favors the intervention</b>	Varies	Don't know
<b>EQUITY</b>	Reduced	Probably reduced	<b>Probably no impact</b>	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
<b>ACCEPTABILITY</b>	No	Probably no	<b>Probably yes</b>	Yes		Varies	Don't know
<b>FEASIBILITY</b>	No	Probably no	Probably yes	<b>Yes</b>		Varies	Don't know

Tipo di raccomandazione

Strong recommendation against the intervention <input type="radio"/>	Conditional recommendation against the intervention <input type="radio"/>	Conditional recommendation for the intervention <input type="radio"/>	Strong recommendation for the intervention <input checked="" type="radio"/>
---	--	--	--

#### Recommendation

In pazienti con tumore solido ed in trattamento attivo, il vaccino anti-pneumococco dovrebbe essere preso in considerazione come prima opzione rispetto a nessun tipo di vaccinazione anti-pneumococco.

#### Justification

Nonostante l'assenza di sufficienti evidenze e di robusti dati di efficacia/tollerabilità a seconda dei diversi istotipi e *setting* di malattia (stadio precoce vs metastatico), in base alla propria esperienza clinica individuale il panel ritiene che debba prevalere un atteggiamento volto a tutelare l'efficacia della prosecuzione del trattamento antitumorale riducendo il rischio di complicanze infettive da malattia da pneumococco impiegando un vaccino che, nella popolazione generale anziana, si è dimostrato sia efficace che tollerabile

#### Subgroup considerations

Nessuna considerazione

#### Implementation considerations

Nessuna considerazione

#### Monitoring and evaluation

Nessuna considerazione

## REFERENCES SUMMARY

1. Chiou, W. Y., Hung, S. K., Lin, H. Y., Chen, L. C., Hsu, F. C., Tsai, S. J., Yu, B. H., Lee, M. S., Li, C. Y.. Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on elderly patients with colorectal cancer: A population-based propensity score-matched cohort study. *Medicine (Baltimore)*; Dec 2019.
2. Li, C. Y., Chen, L. C., Lin, H. Y., Lee, M. S., Hung, S. K., Lai, C. L., Huang, L. W., Yu, B. H., Hsu, F. C., Chiou, W. Y.. Impact of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccination on the frequency of pneumonia-related hospitalization and survival in elderly patients with prostate cancer: A seven-year nationwide matched cohort study. *Cancer*; Jan 1 2021.
3. Chiou, W. Y., Hung, S. K., Lai, C. L., Lin, H. Y., Su, Y. C., Chen, Y. C., Shen, B. J., Chen, L. C., Tsai, S. J., Lee, M. S., Li, C. Y.. Effect of 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Inoculated During Anti-Cancer Treatment Period in Elderly Lung Cancer Patients on Community-Acquired Pneumonia Hospitalization: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*; Jul 2015.



QUESITO 4

Certainty assessment							Ne di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	il vaccino anti-Herpes Zoster	nessun vaccino	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Anticorpi anti-IgE Geometric mean concentration a M1

1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio <sup>a</sup>	nessuno	La GMC nell'intera popolazione sottoposta a vaccino è stata di 24.793,1 mIU/mL. La GMC è stata più alta nel gruppo dei pazienti che non avevano iniziato la chemioterapia, rispetto a quelli che erano già in corso di trattamento.		⊕⊕⊕○ Moderata		
---	--------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	---------	---	--	------------------	--	--

Anticorpi anti-IgE Geometric mean concentration a M2

1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio <sup>a</sup>	nessuno	Il rapporto della GMC (RZV/placebo) è stato di 23.2 (95% CI, 17.9-30.0) nella popolazione non sottoposta a chemioterapia. Per l'intera popolazione (pre-chemioterapia e in corso di chemioterapia) il rapporto della GMC (RZV/placebo) è stato di 14.4 (95% CI, 10.7-19.5)		⊕⊕⊕○ Moderata		
---	--------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	---------	--	--	------------------	--	--

Anticorpi anti-IgE Geometric mean concentration a M13

1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio <sup>a</sup>	nessuno	La GMC a M13 per l'intera popolazione sottoposta a vaccinazione è stata di 4477.3 mIU/mL. Il valore in questo caso si è mantenuto simile tra chi non era stato sottoposto ancora a chemioterapia e chi era in corso di trattamento.		⊕⊕⊕○ Moderata		
---	--------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	---------	---	--	------------------	--	--

Tasso risposta umorale al vaccino a M2

1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio <sup>a</sup>	nessuno	La VRR umorale alla vaccinazione è stata del 93.8% (95% CI, 85.0%-98.3%) a M2 nel gruppo dei pazienti non ancora in trattamento. Si è inoltre dimostrata più alta nei pazienti pre-trattamento rispetto ai pazienti in corso di trattamento.		⊕⊕⊕○ Moderata		
---	--------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	---------	--	--	------------------	--	--

GM ratio of adjusted gE-specific CD4[2+] T cell frequencies a M2

1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio <sup>a</sup>	nessuno	A M2 il GM ratio of adjusted gE-specific CD4[2+] T cell frequencies (pazienti vaccinati/placebo) è stato di 9.94 (95% CI, 3.63-27.19) nella coorte che ha analizzato l'immunogenicità cellulo-mediata.		⊕⊕⊕○ Moderata		
---	--------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	---------	--	--	------------------	--	--

CMI VRR a M2

Certainty assessment							Ne di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	il vaccino anti-Herpes Zoster	nessun vaccino	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio <sup>a</sup>	nessuno	CMI VRR nei pazienti sottoposti a vaccinazione è stato di 50.0% (95% CI, 28.2%-71.8%) Obiettivo di studio non raggiunto poiché avrebbe dovuto raggiungere il 50% come limite inferiore dell'intervallo di confidenza al 95%).				⊕⊕⊕○ Moderata	

Eventi avversi correlati alla vaccinazione

1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio <sup>a</sup>	nessuno	Eventi avversi di grado 3 correlati alla vaccinazione si sono verificati in 13 (11.6%) dei pazienti sottoposti al vaccino e in nessun paziente sottoposto a placebo. Il sintomo più comune è stato il dolore nel sito di iniezione riscontrato in 90 pazienti (80.4%) sottoposti a vaccino e in 7 (6.4%) in pazienti sottoposti a placebo. Almeno un sintomo generico di qualsiasi grado è stato riportato in 91 pazienti (81.3%) sottoposti a vaccino e in 73 (66.4%) in pazienti sottoposti a placebo. Sintomi generici di grado 3 sono stati riportati da 25 (22.3%) pazienti sottoposti a vaccinazione e 17 (15.5%) in pazienti sottoposti a placebo. I sintomi più frequenti sono stati fatigue e mialgia.				⊕⊕⊕○ Moderata	
---	--------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	---------	---	--	--	--	------------------	--

Eventi avversi non correlati alla vaccinazione G3

1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio <sup>a</sup>	nessuno	18/117 (15.4%)	15/115 (13.0%)	RR 1.18 (0.62 a 2.22)	2 più per 100 (da 5 meno a 16 più)	⊕⊕⊕○ Moderata	
---	--------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	---------	----------------	----------------	-----------------------	------------------------------------	------------------	--

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Spiegazioni

a. La certezza nelle prove è stata abbassata per OIS non raggiunta.

Reference Summary

- Vink P, Delgado Mingorance I, Maximiano Alonso C, Rubio-Viqueira B, Jung KH, Rodriguez Moreno JF, Grande E, Marrupe Gonzalez D, Lowndes S, Puente J, Kristeleit H, Farrugia D, McNeil SA, Campora L, Di Paolo E, El Idrissi M, Godeaux O, López-Fauqued M, Salaun B, Heineman TC, Oostvogels L; Zoster-028 Study Group. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in patients with solid tumors, vaccinated before or during chemotherapy: A randomized trial. Cancer. 2019 Apr 15;125(8):1301-1312. doi: 10.1002/cncr.31909. Epub 2019 Feb 1. Erratum in: Cancer. 2020 Jun 15;126(12):2941. PMID: 30707761; PMCID: PMC6766894.

## DOMANDA

Nei pazienti oncologici in corso di trattamento chemioterapico è raccomandato il vaccino anti-Herpes Zoster [versus nessun vaccino]?

**POPULATION:** Pazienti oncologici in corso di trattamento chemioterapico

**INTERVENTION:** Vaccino anti-Herpes Zoster

**COMPARISON:** Nessun vaccino

**MAIN OUTCOMES:** Anticorpi anti-IgE Geometric mean concentration a M1; Anticorpi anti-IgE Geometric mean concentration a M2; Anticorpi anti-IgE Geometric mean concentration a M13; Tasso risposta umorale al vaccino a M2; GM ratio of adjusted gE-specific CD4[2+] T cell frequencies a M2; CMI VRR a M2; Eventi avversi correlati alla vaccinazione; Eventi avversi non correlati alla vaccinazione

**SETTING:** OUTPATIENTS

**PERSPECTIVE:**

**BACKGROUND:**

**CONFLICT OF INTERESTS:**

Nessun conflitto di interesse dichiarato

PRESENTI: Azzarello, Baldo, Bianco, Cortellini, Dalu, Gambale, Lasagna, Marletta, Pastorino

ASSENTI: Di Noia, Baldanti, Rossi, Sarmati

Problem																		
Is the problem a priority?																		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	L'incidenza dell'Herpes Zoster (HZ) è elevata nei primi 2 anni dopo la diagnosi di cancro ed è maggiore nei pazienti di età inferiore ai 50 anni. Le complicazioni dell'HZ, come la nevralgia post-erpetica (PHN), possono avere un impatto negativo sulla qualità della vita. Inoltre un paziente può sperimentare più di un episodio di HZ nel corso della propria vita, con conseguente ulteriore peggioramento della qualità di vita e rischio di ritardo nel completamento della terapia oncologica.																	
Desirable effects																		
How substantial are the desirable anticipated effects?																		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																
<input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input checked="" type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a ottobre 2023. Dopo la rimozione dei duplicati e dei records non includibili è stato incluso uno studio.																	
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certeza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con nessun vaccino</th> <th>Rischio con il vaccino anti-Herpes Zoster</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con nessun vaccino	Rischio con il vaccino anti-Herpes Zoster								
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)					Certeza delle prove (GRADE)	Commenti								
	Rischio con nessun vaccino	Rischio con il vaccino anti-Herpes Zoster																

<p>Anticorpi anti-IgE Geometric mean concentration a M1</p>	<p>La GMC nell'intera popolazione sottoposta a vaccino è stata di 24.793,1 mIU/mL La GMC è stata più alta nel gruppo dei pazienti che non avevano iniziato la chemioterapia, rispetto a quelli che erano già in corso di trattamento.</p>	<p>-</p>	<p>(1 RCT)</p>	<p>⊕⊕⊕○ Moderata<sup>a</sup></p>	
<p>Anticorpi anti-IgE Geometric mean concentration a M2</p>	<p>Il rapporto della GMC (RZV/placebo) è stato di 23.2 (95% CI, 17.9-30.0) nella popolazione non sottoposta a chemioterapia. Per l'intera popolazione (pre-chemioterapia e in corso di chemioterapia) il rapporto della GMC (RZV/placebo) è stato di 14.4 (95% CI, 10.7-19.5)</p>	<p>-</p>	<p>(1 RCT)</p>	<p>⊕⊕⊕○ Moderata<sup>a</sup></p>	
<p>Anticorpi anti-IgE Geometric mean concentration a M13</p>	<p>La GMC a M13 per l'intera popolazione sottoposta a vaccinazione è stata di 4477.3 mIU/mL. Il valore in questo caso si è mantenuto simile tra chi non era stato sottoposto ancora a chemioterapia e chi era in corso di trattamento.</p>	<p>-</p>	<p>(1 RCT)</p>	<p>⊕⊕⊕○ Moderata<sup>a</sup></p>	
<p>Tasso risposta umorale al vaccino a M2</p>	<p>La VRR umorale alla vaccinazione è stata del 93.8% (95% CI, 85.0%-98.3%) a M2 nel gruppo dei pazienti non ancora in trattamento. Si è inoltre dimostrata più alta nei pazienti pre-trattamento</p>	<p>-</p>	<p>(1 RCT)</p>	<p>⊕⊕⊕○ Moderata<sup>a</sup></p>	

	rispetto ai pazienti in corso di trattamento.				
GM ratio of adjusted gE-specific CD4[2+] T cell frequencies a M2	A M2 il GM ratio of adjusted gE-specific CD4[2+] T cell frequencies (pazienti vaccinati/placebo) è stato di 9.94 (95% CI, 3.63-27.19) nella coorte che ha analizzato l'immunogenicità cellulo-mediata.	-	(1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderata <sup>a</sup>	
CMI VRR a M2	CMI VRR nei pazienti sottoposti a vaccinazione è stato di 50.0% (95% CI, 28.2%-71.8%)  Obiettivo di studio non raggiunto poichè avrebbe dovuto raggiungere il 50% come limite inferiore dell'intervallo di confidenza al 95%).	-	(1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderata <sup>a</sup>	
a. La certezza nelle prove è stata abbassata per OIS non raggiunta.					

**Undesirable effects**  
How substantial are the undesirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																
<ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="radio"/> Trivial</li> <li><input type="radio"/> Small</li> <li><input type="radio"/> Moderate</li> <li><input type="radio"/> Large</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a ottobre 2023. Dopo la rimozione dei duplicati e dei records non includibili è stato incluso uno studio.</p> <p>Lo studio di Vink et al. è un RCT che ha incluso 232 pazienti affetti da neoplasia, randomizzandoli a trattamento con vaccino anti-Herpes Zoster rispetto a placebo.</p> <table border="1" data-bbox="577 606 1509 1393"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certeza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con nessun vaccino</th> <th>Rischio con il vaccino anti-Herpes Zoster</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Eventi avversi correlati alla vaccinazione</td> <td colspan="2">Eventi avversi di grado 3 correlati alla vaccinazione si sono verificati in 13 (11.6%) dei pazienti sottoposti al vaccino e in nessun paziente sottoposto a placebo. Il sintomo più comune è stato il dolore nel sito di iniezione riscontrato in 90 pazienti (80.4%) sottoposti a vaccino e in 7 (6.4%) in pazienti sottoposti a placebo. Almeno un sintomo generico di qualsiasi grado è stato riportato in 91 pazienti (81.3%) sottoposti a vaccino e in 73 (66.4%) in pazienti sottoposti a placebo. Sintomi generici di grado 3 sono stati riportati da 25 (22.3%) pazienti sottoposti</td> <td>-</td> <td>(1 RCT)</td> <td>⊕⊕⊕○ Moderata<sup>a</sup></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con nessun vaccino	Rischio con il vaccino anti-Herpes Zoster	Eventi avversi correlati alla vaccinazione	Eventi avversi di grado 3 correlati alla vaccinazione si sono verificati in 13 (11.6%) dei pazienti sottoposti al vaccino e in nessun paziente sottoposto a placebo. Il sintomo più comune è stato il dolore nel sito di iniezione riscontrato in 90 pazienti (80.4%) sottoposti a vaccino e in 7 (6.4%) in pazienti sottoposti a placebo. Almeno un sintomo generico di qualsiasi grado è stato riportato in 91 pazienti (81.3%) sottoposti a vaccino e in 73 (66.4%) in pazienti sottoposti a placebo. Sintomi generici di grado 3 sono stati riportati da 25 (22.3%) pazienti sottoposti		-	(1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderata <sup>a</sup>		
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)					Certeza delle prove (GRADE)	Commenti								
	Rischio con nessun vaccino	Rischio con il vaccino anti-Herpes Zoster																
Eventi avversi correlati alla vaccinazione	Eventi avversi di grado 3 correlati alla vaccinazione si sono verificati in 13 (11.6%) dei pazienti sottoposti al vaccino e in nessun paziente sottoposto a placebo. Il sintomo più comune è stato il dolore nel sito di iniezione riscontrato in 90 pazienti (80.4%) sottoposti a vaccino e in 7 (6.4%) in pazienti sottoposti a placebo. Almeno un sintomo generico di qualsiasi grado è stato riportato in 91 pazienti (81.3%) sottoposti a vaccino e in 73 (66.4%) in pazienti sottoposti a placebo. Sintomi generici di grado 3 sono stati riportati da 25 (22.3%) pazienti sottoposti		-	(1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderata <sup>a</sup>													

	a vaccinazione e 17 (15.5%) in pazienti sottoposti a placebo. I sintomi più frequenti sono stati fatigue e mialgia.					
Eventi avversi non correlati alla vaccinazione G3	Popolazione in studio		<b>RR 1.18</b> (0.62 a 2.22)	232 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderata <sup>a</sup>	
	13 per 100	<b>15 per 100</b> (8 a 29)				
a. La certezza nelle prove è stata abbassata per OIS non raggiunta.						

**Certainty of evidence**  
What is the overall certainty of the evidence of effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Very low <input type="radio"/> Low <input checked="" type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input type="radio"/> No included studies	La certezza nelle prove è stata giudicata complessivamente come moderata, per imprecisione, dovuta a una OIS non raggiunta.	

**Values**  
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Important uncertainty or variability <input type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability <input checked="" type="radio"/> Probably no important uncertainty or variability <input type="radio"/> No important uncertainty or variability	Nessuna evidenza trovata	



Balance of effects		
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input type="radio"/> Probably favors the intervention <input checked="" type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Nessuna evidenza trovata	
Equity		
What would be the impact on health equity?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input checked="" type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Nessuna evidenza trovata	Il panel ritiene debba esserci una offerta attiva da parte dei medici oncologi in occasione della presa in carico del paziente
Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input checked="" type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	E' stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase Cochrane library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 06 dicembre 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 153 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Due lavori sono stati ritenuti includibili.	Il panel sottolinea l'importanza del counseling vaccinale che deve essere volto a una comunicazione aperta tra il medico e il paziente. L'ascolto attivo permette all'oncologo di comprendere le preoccupazioni dei pazienti sui vaccini e di rispondere ai loro dubbi e perplessità.

	<p><b>Lasagna_2023:</b> Un questionario online anonimo composto da 31 item è stato condiviso il 15 settembre 2022 sul sito web dell'AIOM. L'obiettivo dell'indagine è stato quello di esaminare la percezione degli oncologi italiani sulle malattie prevenibili con i vaccini attualmente disponibili, il loro atteggiamento verso la raccomandazione dei vaccini e l'impatto della pandemia COVID-19 sulle loro abitudini in materia di vaccinazione. Tra settembre 2022 e gennaio 2023, 114 oncologi medici (5% degli iscritti) hanno compilato il questionario anonimo. L'età mediana è di 48 anni (range 25-74) e il 52% (n=59) è di sesso femminile. La maggior parte degli intervistati lavora nel Nord Italia (n=64, 57%), principalmente in ospedali pubblici (n=96, 84%). Il 46% dei rispondenti ha dichiarato di lavorare nel reparto di oncologia da almeno 20 anni, inclusa la borsa di studio. Il principale tipo di cancro gestito nella loro pratica clinica quotidiana è il polmone (n=26, 23%), la mammella (n=21, 23%), tratto gastrointestinale (n=24, 21%) e genitourinario (n=24, 21%). In occasione della prima visita oncologica, solo il 30% dei rispondenti (n=34) propone abitualmente un calendario di vaccinazioni a tutti i pazienti mentre il 29% (n=33) raccomanda i vaccini esclusivamente a specifiche categorie di pazienti. In particolare, un programma di vaccinazione viene proposto principalmente se i pazienti stanno per iniziare una serie di cicli di chemioterapia (70%) e se hanno delle comorbidità (58%). Con la recente approvazione del vaccino ricombinante contro l'herpes zoster (RZV), la maggior parte degli intervistati ritiene che dovrebbe essere raccomandato ai pazienti anziani (62%) e quelli che devono iniziare un regime chemioterapico ad alto rischio di neutropenia/linfopenia grave (59%). La maggior parte degli intervistati sa che la nevralgia post-erpetica è una complicanza dell'HZ (89%), ma solo l'11% sa che può esserci anche una vasculopatia post-HZ.</p> <p><b>Sabatino_2023:</b> Studio di coorte retrospettivo in cui sono stati inclusi tutti i pazienti adulti con nuova diagnosi di cancro tra il 1° luglio 2021 e il 31 dicembre 2021 presso New York-Presbyterian Hospital/Columbia University Irving Medical Center. L'obiettivo principale di questo studio era l'adesione completa alle vaccinazioni di routine (SARS-CoV-2, influenza, pneumococcica, TDaP, RZV, HPV e HepB) nei pazienti con diagnosi di cancro al momento dell'inizio della terapia oncologica. Sono stati quindi arruolati 283 pazienti con un'età mediana alla diagnosi di 63 anni. La maggior parte dei pazienti erano affetti da tumori solidi (83,7%) soprattutto del tratto gastrointestinale (26.5%) e tumore al seno (15.2%). La completa aderenza al programma vaccinale è stata osservata in 4 (1,4%) pazienti. I tassi di aderenza sono stati: SARS-CoV-2 38,9%; influenza 11,4%; pneumococco 12,7%; TDaP</p>	<p>E' altresì essenziale una adeguata formazione in materia da parte degli oncologi, con la creazione di un team multidisciplinare (igienisti, infettivologi, medici di medicina generale) per poter agire di concerto su questa tematica.</p>
--	--	--

	13,1%; RZV 3,5%; HPV 0%; epatite B 34%.	
<b>Feasibility</b>		
Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Nessuna evidenza trovata	I medici dovrebbero poter fornire risorse informative autorevoli, come opuscoli informativi sui vaccini e siti internet ufficiali, per migliorare l'informazione da dare a pazienti e <i>caregivers</i> .

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	<b>Yes</b>		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	<b>Moderate</b>	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	<b>Trivial</b>	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	<b>Moderate</b>	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or	Possibly important uncertainty or	<b>Probably no important</b>	No important uncertainty or			

GIUDIZI							
	variability	variability	<b>uncertainty or variability</b>	variability			
<b>BALANCE OF EFFECTS</b>	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	<b>Favors the intervention</b>	Varies	Don't know
<b>EQUITY</b>	Reduced	Probably reduced	<b>Probably no impact</b>	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
<b>ACCEPTABILITY</b>	No	Probably no	Probably yes	Yes		<b>Varies</b>	Don't know
<b>FEASIBILITY</b>	No	Probably no	Probably yes	<b>Yes</b>		Varies	Don't know

**Tipo di raccomandazione**

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ●
---	--	---	--	---

#### Recommendation

Nei pazienti affetti da tumore solido in corso di trattamento chemioterapico l'uso del vaccino anti-Herpes Zoster dovrebbe essere preso in considerazione come prima opzione rispetto a nessun vaccino.

#### Justification

Nonostante la certezza delle prove sia risultata moderata il giudizio del panel ritiene di essere a favore dell'intervento soprattutto per i dati riguardanti l'efficacia e la sicurezza in altri ambiti non oncologici e l'elevato rischio infettivo che hanno i pazienti oncologici.

#### Subgroup considerations

Nessuna considerazione

#### Implementation considerations

Nessuna considerazione

#### Monitoring and evaluation

Nessuna considerazione

## Research priorities

Valutare la durata della risposta immunitaria nel tempo

## REFERENCE SUMMARY

1. Vink P, Delgado Mingorance I, Maximiano Alonso C, Rubio-Viqueira B, Jung KH, Rodriguez Moreno JF, Grande E, Marrupe Gonzalez D, Lowndes S, Puente J, Kristeleit H, Farrugia D, McNeil SA, Campora L, Di Paolo E, El Idrissi M, Godeaux O, López-Fauqued M, Salaun B, Heineman TC, Oostvogels L; Zoster-028 Study Group. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in patients with solid tumors, vaccinated before or during chemotherapy: A randomized trial. *Cancer*. 2019 Apr 15;125(8):1301-1312. doi: 10.1002/cncr.31909. Epub 2019 Feb 1. Erratum in: *Cancer*. 2020 Jun 15;126(12):2941. PMID: 30707761; PMCID: PMC6766894.
2. Lasagna A, Brunello A, Silvestris N, Pedrazzoli P, Di Maio M, Cinieri S. Italian oncologists and vaccinations against infectious diseases: Results of a survey of the Italian Association of Medical Oncology. *Tumori*. 2023 Aug 10:3008916231191547. doi: 10.1177/03008916231191547. Epub ahead of print. PMID: 37586016.
3. Sabatino DC, Campbell P, Santamala J. Assessment of adherence to routine vaccination schedules in oncology patients. *J Oncol Pharm Pract*. 2023 Oct 17:10781552231208434. doi: 10.1177/10781552231208434. Epub ahead of print. PMID: 37847582.

**QUESITO 5**

**Domanda:** Il vaccino anti-Herpes Zoster rispetto a nessun vaccino in pazienti oncologici in corso di trattamento immunoterapico

Certainty assessment							Impatto	Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			

**Risposta umorale**

1	studi osservazionali	serio <sup>a</sup>	non importante	serio <sup>b</sup>	serio <sup>c</sup>	nessuno	Un incremento dei livelli di VZV-IgG è stato riscontrato in 25/38 (65.7%) pazienti a tutti i tempi di follow-up.	⊕○○○ Molto bassa	
---	----------------------	--------------------	----------------	--------------------	--------------------	---------	--	---------------------	--

**Risposta mediata dalle cellule T**

1	studi osservazionali	serio <sup>a</sup>	non importante	serio <sup>b</sup>	serio <sup>c</sup>	nessuno	La mediana del livello di risposta mediata da cellule T è incrementata da 10 [Interquartile range (IQR) 1–40] net spots/ million PBMC a 45 [IQR 15–125] net spots/million PBMC ( $p = .0018$ )  Al T3, la risposta delle gE specific T cells è stata più alta rispetto a quella osservata al basale, ma non in aumento rispetto a quella confrontata al T2.  La mediana del livello di risposta è aumentata da 10 [IQR 1–40] net spots/million PBMC a 40 [IQR 20–120] net spots/million PBMC ( $p = .0005$ ).	⊕○○○ Molto bassa	
---	----------------------	--------------------	----------------	--------------------	--------------------	---------	---	---------------------	--

**Eventi avversi**

1	studi osservazionali	serio <sup>a</sup>	non importante	serio <sup>b</sup>	serio <sup>c</sup>	nessuno	I più comuni eventi avversi sono stati il dolore al sito di iniezione (21.1% dopo la prima dose e 44.7% dopo la seconda). Nessuno ha sviluppato eventi avversi di grado 3-4	⊕○○○ Molto bassa	
---	----------------------	--------------------	----------------	--------------------	--------------------	---------	---	---------------------	--

CI: Confidence interval

**Spiegazioni**

- a. La certezza nelle prove è stata abbassata per rischio di selection, performance e detection bias, considerata la natura dello studio
- b. La certezza nelle prove è stata abbassata perchè manca il braccio di confronto
- c. La certezza nelle prove è stata abbassata per OIS non raggiunta.

**REFERENZE:**

1. Lasagna A, Mele D, Bergami F, Alaimo D, Daucchia C, Alessio N, Comolli G, Pasi F, Muzzi A, Novelli V, Baldanti F, Pedrazzoli P, Cassaniti I. The immunogenicity and the safety of the adjuvanted glycoprotein E (gE)-based recombinant vaccine against herpes zoster (RZV) in cancer patients during immunotherapy. Hum Vaccin Immunother. 2023 Dec 15;19(3):2288282. doi: 10.1080/21645515.2023.2288282. Epub 2023 Dec 1. PMID: 38037900; PMCID: PMC10732600.

DOMANDA

Nei pazienti oncologici in corso di trattamento immunoterapico il vaccino anti-Herpes Zoster è raccomandato [rispetto a nessun vaccino]?	
POPULATION:	Pazienti oncologici in corso di trattamento immunoterapico
INTERVENTION:	Vaccino anti-Herpes Zoster
COMPARISON:	Nessun vaccino
MAIN OUTCOMES:	Risposta umorale; Risposta mediata dalle cellule T; Eventi avversi vaccino-relati
SETTING:	OUTPATIENTS
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	Nessun conflitto di interesse dichiarato PRESENTI: Azzarello, Baldo, Bianco, Cortellini, Dalu, Gambale, Lasagna, Marletta, Pastorino ASSENTI: Di Noia, Baldanti, Rossi, Sarmati



Problem											
Is the problem a priority?											
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA		CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE								
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	I pazienti con cancro sottoposti a chemioterapia presentano un rischio elevato e ben noto di HZ, mentre i dati sull'HZ in corso di immunoterapia sono meno noti. Potenzialmente I pazienti in corso di immunoterapia potrebbero sviluppare uno o più episodi di HZ in caso di alte dosi di steroide utilizzato per trattare eventi avversi immuno-mediati e in caso di immunità iperinfiammatoria disregolata (IRIS). Pertanto è probabilmente prioritario valutare una raccomandazione specifica per I pazienti oncologici in corso di immunoterapia										
Desirable effects											
How substantial are the desirable anticipated effects?											
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA		CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE								
<input type="radio"/> Trivial <input checked="" type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<p>E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a ottobre 2023. Dopo la rimozione dei duplicati e dei records non includibili è stato incluso uno studio.</p> <p>Lo studio di Lasagna et al. è uno studio prospettico a singolo braccio, che ha incluso 38 pazienti affetti da neoplasia in corso di trattamento immunoterapico, che hanno ricevuto il vaccino anti-Herpes Zoster.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Esiti</th> <th>Impatto</th> <th>Nº dei partecipanti (studi)</th> <th>Certeza delle prove (GRADE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Risposta umorale</td> <td>Un incremento dei livelli di VZV-IgG è stato riscontrato in 25/38 (65.7%) pazienti a tutti i tempi di follow-up.</td> <td>(1 studio osservazionale)</td> <td>⊕○○○ Molto bassa<sup>a,b,c</sup></td> </tr> </tbody> </table>		Esiti	Impatto	Nº dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Risposta umorale	Un incremento dei livelli di VZV-IgG è stato riscontrato in 25/38 (65.7%) pazienti a tutti i tempi di follow-up.	(1 studio osservazionale)	⊕○○○ Molto bassa <sup>a,b,c</sup>	Il singolo studio prospettico selezionato ha una esigua casistica unicamente costituita da pazienti in fase metastatica e con un breve follow up (sei mesi)
Esiti	Impatto	Nº dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)								
Risposta umorale	Un incremento dei livelli di VZV-IgG è stato riscontrato in 25/38 (65.7%) pazienti a tutti i tempi di follow-up.	(1 studio osservazionale)	⊕○○○ Molto bassa <sup>a,b,c</sup>								

	<p>Risposta mediata dalle cellule T</p> <p>La mediana del livello di risposta mediata da cellule T è incrementata da 10 [Interquartile range (IQR) 1–40] net spots/ million PBMC a 45 [IQR 15–125] net spots/million PBMC (<math>p = .0018</math>)</p> <p>Al T3, la risposta delle gE specific T cells è stata più alta rispetto a quella osservata al basale, ma non in aumento rispetto a quella confrontata al T2.</p> <p>La mediana del livello di risposta è aumentato da 10 [IQR 1–40] net spots/million PBMC a 40 [IQR 20–120] net spots/million PBMC (<math>p = .0005</math>).</p>	<p>(1 studio osservazionale)</p>	<p>⊕○○○ Molto bassa<sup>a,b,c</sup></p>	
<p>a. La certezza nelle prove è stata abbassata per rischio di selection, performance e detection bias, considerata la natura dello studio</p> <p>b. La certezza nelle prove è stata abbassata perchè manca il braccio di confronto</p> <p>c. La certezza nelle prove è stata abbassata per OIS non raggiunta.</p>				

**Undesirable effects**  
How substantial are the undesirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE								
<p> <input checked="" type="radio"/> Trivial  <input type="radio"/> Small  <input type="radio"/> Moderate  <input type="radio"/> Large  <input type="radio"/> Varies  <input type="radio"/> Don't know                 </p>	<p>E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a ottobre 2023. Dopo la rimozione dei duplicati e dei records non includibili è stato incluso uno studio.</p> <table border="1" data-bbox="577 592 1509 874"> <thead> <tr> <th data-bbox="577 592 678 719">Esiti</th> <th data-bbox="678 592 1171 719">Impatto</th> <th data-bbox="1171 592 1352 719">N° dei partecipanti (studi)</th> <th data-bbox="1352 592 1509 719">Certeza delle prove (GRADE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="577 719 678 874">Eventi avversi</td> <td data-bbox="678 719 1171 874">I più comuni eventi avversi sono stati il dolore al sito di iniezione (21.1% dopo la prima dose e 44.7% dopo la seconda). Nessuno ha sviluppato eventi avversi di grado 3-4</td> <td data-bbox="1171 719 1352 874">(1 studio osservazionale)</td> <td data-bbox="1352 719 1509 874">⊕○○○ Molto bassa<sup>a,b,c</sup></td> </tr> </tbody> </table> <p>                     a. La certezza nelle prove è stata abbassata per rischio di selection, performance e detection bias, considerata la natura dello studio                      b. La certezza nelle prove è stata abbassata perchè manca il braccio di confronto                      c. La certezza nelle prove è stata abbassata per OIS non raggiunta.                 </p>	Esiti	Impatto	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Eventi avversi	I più comuni eventi avversi sono stati il dolore al sito di iniezione (21.1% dopo la prima dose e 44.7% dopo la seconda). Nessuno ha sviluppato eventi avversi di grado 3-4	(1 studio osservazionale)	⊕○○○ Molto bassa <sup>a,b,c</sup>	
Esiti	Impatto	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)							
Eventi avversi	I più comuni eventi avversi sono stati il dolore al sito di iniezione (21.1% dopo la prima dose e 44.7% dopo la seconda). Nessuno ha sviluppato eventi avversi di grado 3-4	(1 studio osservazionale)	⊕○○○ Molto bassa <sup>a,b,c</sup>							

Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input checked="" type="radio"/> Very low <input type="radio"/> Low <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input type="radio"/> No included studies	Complessivamente la certezza nelle prove è stata giudicata molto bassa per forte rischio di bias, per indirectness e per imprecisione delle stime.	
Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Important uncertainty or variability <input type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability <input checked="" type="radio"/> Probably no important uncertainty or variability <input type="radio"/> No important uncertainty or variability	Nessuna evidenza trovata	
Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input checked="" type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Nessuna evidenza trovata	

Equity		
What would be the impact on health equity?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input checked="" type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Nessuna evidenza trovata	
Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input checked="" type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase Cochrane library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 06 dicembre 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 153 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Due lavori sono stati ritenuti includibili.</p> <p><b>Lasagna_2023:</b>                      Un questionario online anonimo composto da 31 item è stato condiviso il 15 settembre 2022 sul sito web dell'AIOM. L'obiettivo dell'indagine è stato quello di esaminare la percezione degli oncologi italiani sulle malattie prevenibili con i vaccini attualmente disponibili, il loro atteggiamento verso la raccomandazione dei vaccini e l'impatto della pandemia COVID-19 sulle loro abitudini in materia di vaccinazione. Tra settembre 2022 e gennaio 2023, 114 oncologi medici (5% degli iscritti) hanno compilato il questionario anonimo. L'età mediana è di 48 anni (range 25-74) e il 52% (n=59) è di sesso femminile. La maggior parte degli intervistati lavora nel Nord Italia (n=64, 57%), principalmente in ospedali pubblici (n=96, 84%). Il 46% dei rispondenti ha dichiarato di lavorare nel reparto di oncologia da almeno 20 anni, inclusa la borsa di studio. Il principale tipo di cancro gestito nella loro pratica clinica quotidiana è il polmone (n=26, 23%), la mammella (n=21, 23%), tratto gastrointestinale (n=24, 21%) e genitourinario (n=24, 21%). In occasione della</p>	<p>Il panel sottolinea l'importanza del counseling vaccinale che deve essere volto a una comunicazione aperta tra il medico e il paziente.</p> <p>L'ascolto attivo permette all'oncologo di comprendere le preoccupazioni dei pazienti sui vaccini e di rispondere ai loro dubbi e perplessità.</p> <p>E' altresì essenziale una adeguata formazione in materia da parte degli oncologi, con la creazione di un team multidisciplinare (igienisti, infettivologi, medici di medicina generale) per poter agire di concerto su questa tematica.</p> <p>I vaccini dovrebbero essere considerati come un aspetto della salute generale, indispensabili per la prevenzione delle malattie.</p>

	<p>prima visita oncologica, solo il 30% dei rispondenti (n=34) propone abitualmente un calendario di vaccinazioni a tutti i pazienti mentre il 29% (n=33) raccomanda i vaccini esclusivamente a specifiche categorie di pazienti. In particolare, un programma di vaccinazione viene proposto principalmente se i pazienti stanno per iniziare una serie di cicli di chemioterapia (70%) e se hanno delle comorbidità (58%). Con la recente approvazione del vaccino ricombinante contro l'herpes zoster (RZV), la maggior parte degli intervistati ritiene che dovrebbe essere raccomandato ai pazienti anziani (62%) e quelli che devono iniziare un regime chemioterapico ad alto rischio di neutropenia/linfopenia grave (59%). La maggior parte degli intervistati sa che la nevralgia post-erpetica è una complicanza dell'HZ (89%), ma solo l'11% sa che può esserci anche una vasculopatia post-HZ.</p> <p><b>Sabatino_2023:</b> Studio di coorte retrospettivo in cui sono stati inclusi tutti i pazienti adulti con nuova diagnosi di cancro tra il 1° luglio 2021 e il 31 dicembre 2021 presso NewYork-Presbyterian Hospital/Columbia University Irving Medical Center. L'obiettivo principale di questo studio era l'adesione completa alle vaccinazioni di routine (SARS-CoV-2, influenza, pneumococcica, TDaP, RZV, HPV e HepB) nei pazienti con diagnosi di cancro al momento dell'inizio della terapia oncologica. Sono stati quindi arruolati 283 pazienti con un'età mediana alla diagnosi di 63 anni. La maggior parte dei pazienti erano affetti da tumori solidi (83,7%) soprattutto del tratto gastrointestinale (26.5%) e tumore al seno (15.2%). La completa aderenza al programma vaccinale è stata osservata in 4 (1,4%) pazienti. I tassi di aderenza sono stati: SARS-CoV-2 38,9%; influenza 11,4%; pneumococco 12,7%; TDaP 13,1%; RZV 3,5%; HPV 0%; epatite B 34%.</p>	
<p><b>Feasibility</b> Is the intervention feasible to implement?</p>		
<p>GIUDIZI</p>	<p>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>
<p><input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know</p>	<p>Nessuna evidenza trovata</p>	<p>I medici dovrebbero poter fornire risorse informative autorevoli, come opuscoli informativi sui vaccini e siti internet ufficiali, per migliorare l'informazione da dare a pazienti e <i>caregivers</i>.</p>

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	<b>Yes</b>		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	<b>Small</b>	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	<b>Trivial</b>	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	<b>Very low</b>	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	<b>Probably no important uncertainty or variability</b>	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	<b>Probably favors the intervention</b>	Favors the intervention	Varies	Don't know
EQUITY	Reduced	Probably reduced	<b>Probably no impact</b>	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		<b>Varies</b>	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	<b>Yes</b>		Varies	Don't know

Tipo di raccomandazione

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ●	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	---	--	---

## Conclusioni

### Recommendation

Nei pazienti affetti da tumore solido in corso di trattamento immunoterapico l'uso del vaccino anti-HZ può essere preso in considerazione rispetto a nessun vaccino.

### Justification

Il singolo studio prospettico selezionato ha una esigua casistica unicamente costituita da pazienti in fase metastatica e con un breve follow up (sei mesi). Nonostante la certezza delle prove sia risultata molto bassa il giudizio del panel ritiene di essere a favore condizionato dell'intervento per l'elevato rischio infettivo che hanno i pazienti oncologici anche in corso di immunoterapia e per i dati di efficacia e sicurezza del vaccino nella popolazione generale

### Subgroup considerations

Nessuna considerazione



Implementation considerations

Nessuna considerazione

Monitoring and evaluation

Nessuna considerazione

Research priorities

Valutare la durata della risposta immunitaria nel tempo

Valutare l'efficacia e sicurezza anche in setting diversi da quello metastatico (es prendere in considerazione pazienti in corso di immunoterapie adiuvanti)

QUESITO 6

Certainty assessment							Ne di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	vaccino anti-HPV	nessun vaccino	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

High-grade squamous intraepithelial lesions (HSILs) recurrence

10 <sup>1</sup>	studi osservazionali	serio <sup>a</sup>	serio <sup>b</sup>	non importante	non importante	nessuno			RR 0.46 (0.29 a 0.74)		⊕○○○ Molto bassa	CRITICO
-----------------	----------------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	---------	--	--	--------------------------	--	---------------------	---------

Incidence rate of high-grade squamous intraepithelial lesions (HSILs) regression

19 <sup>1</sup>	studi osservazionali	serio <sup>a</sup>	serio <sup>b</sup>	non importante	non importante	nessuno	L'analisi completa ha mostrato che il tasso di incidenza totale di regressione di HSIL indotta dai cinque tipi di vaccino era del 62,48% [95% CI (42.80 - 80.41)]. I vaccini a vettore virale hanno avuto l'effetto migliore, con un tasso di incidenza del 72,32% [95% CI (29.33 - 99.51)], seguiti dai vaccini a base di proteine, con un tasso di incidenza del 68,91% [95% CI (57.94 - 78.96)].				⊕○○○ Molto bassa	CRITICO
-----------------	----------------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	---------	---	--	--	--	---------------------	---------

HPV Clearance

14 <sup>1</sup>	studi osservazionali	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	non importante	nessuno	14 studi hanno riportato la clearance dell'HPV in 1.537 pazienti di cui 9 hanno riportato la clearance dell'HPV 16/18 in 278 pazienti. L'analisi completa ha indicato che il tasso di incidenza complessivo era del 48,59% [95% CI (32.68 - 64.64)]. I vaccini a vettore batterico hanno avuto l'effetto migliore con un tasso del 68,18% [95% CI (45.13 - 86.14)], seguiti dai vaccini a base di peptidi con un tasso del 58,18% [95% CI (45.13 - 86.14)].				⊕○○○ Molto bassa	CRITICO
-----------------	----------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------	---	--	--	--	---------------------	---------

Incidence rate of Adverse Events

Certainty assessment							Ne di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	vaccino anti-HPV	nessun vaccino	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
39 <sup>1</sup>	studi osservazionali	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	non importante	nessuno	Il tasso di un qualsiasi evento avverso è stato del 97,39% [95% CI (92.38 - 99.98)]. I tassi di un qualsiasi evento avverso locale o sistemico sono stati rispettivamente 85,54% [95% CI (70.16 - 96.60)] e 70,42% [95% CI (24.78 - 99.98)] rispettivamente.				⊕○○○ Molto bassa	CRITICO

CIN 2+ Recurrence

12 <sup>2</sup>	studi osservazionali	non importante	serio <sup>c</sup>	non importante	non importante	nessuno	144/4132 (3.5%)	954/17340 (5.5%)	OR 0.33 (0.20 a 0.52)	4 meno per 100 (da 4 meno a 3 meno)	⊕○○○ Molto bassa	CRITICO
-----------------	----------------------	----------------	--------------------	----------------	----------------	---------	-----------------	------------------	--------------------------	--	---------------------	---------

CIN 1+ Recurrence

8 <sup>2</sup>	studi osservazionali	non importante	serio <sup>c</sup>	non importante	non importante	nessuno	136/1747 (7.8%)	245/1870 (13.1%)	OR 0.45 (0.27 a 0.73)	7 meno per 100 (da 9 meno a 3 meno)	⊕○○○ Molto bassa	CRITICO
----------------	----------------------	----------------	--------------------	----------------	----------------	---------	-----------------	------------------	--------------------------	--	---------------------	---------

CIN 3+ Recurrence

2 <sup>2</sup>	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	serio <sup>d</sup>	nessuno	15/517 (2.9%)	33/626 (5.3%)	OR 0.28 (0.13 a 0.59)	4 meno per 100 (da 5 meno a 2 meno)	⊕○○○ Molto bassa	CRITICO
----------------	----------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	---------	---------------	---------------	--------------------------	--	---------------------	---------

Anogenital Warts Recurrence

2 <sup>2</sup>	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	serio <sup>d</sup>	nessuno	55/225 (24.4%)	68/431 (15.8%)	OR 1.04 (0.65 a 1.65)	1 più per 100 (da 5 meno a 8 più)	⊕○○○ Molto bassa	CRITICO
----------------	----------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	---------	----------------	----------------	--------------------------	--------------------------------------	---------------------	---------

Vaginal or Vulvar Intraepithelial Recurrence

Certainty assessment							Ne di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	vaccino anti-HPV	nessun vaccino	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
2 <sup>2</sup>	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	serio <sup>d</sup>	nessuno	36/251 (14.3%)	78/489 (16.0%)	OR 0.81 (0.42 a 1.55)	26 meno per 1.000 (da 86 meno a 68 più)	⊕○○○ Molto bassa	CRITICO

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio; RR: Risk ratio

### Spiegazioni

- a. Gli autori riportano un moderato rischio di Bias in alcuni studi inclusi
- b. Gli autori riportano un'importante eterogeneità tra gli studi inclusi
- c. Gli autori riportano una moderata eterogeneità tra gli studi inclusi
- d. Basso numero di eventi

### References

1. Shan Cai, Xiaoyu, Tan, Ke, Miao, Dantong, Li, Si, Cheng, Pei, Li, Xueyang, Zeng, and, Feng, Sun. Effectiveness and Safety of Therapeutic Vaccines for Precancerous Cervical Lesions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in oncology*; 2022.

2., Di Donato V, Caruso G, Bogani G, Cavallari EN, Palaia G, Perniola G, Ralli M, Sorrenti S, Romeo U, Pernazza A, Pierangeli A, Clementi I, Mingoli A, Cassoni A, Tanzi F, Cuccu I, Recine N, Mancino P, de Vincentis M, Valentini V, d'Ettore G, Della Rocca C, Mastroianni CM, Antonelli G, Polimeni A, Muzii L, Palaia I.. HPV Vaccination after Primary Treatment of HPV-Related Disease across Different Organ Sites: A Multidisciplinary Comprehensive Review and Meta-Analysis. *Vaccines*; 2022.

DOMANDA

**Il vaccino anti-HPV dovrebbe essere utilizzato per pazienti con nuovo riscontro di lesioni non cancerizzate anali/cervicali/cavo orale HPV+ [versus nessun vaccino] in aggiunta ai trattamenti locali convenzionali?**

<b>POPULATION:</b>	Pazienti con nuovo riscontro di lesioni anali/cervicali/cavo orale HPV+
<b>INTERVENTION:</b>	Vaccino anti-HPV
<b>COMPARISON:</b>	Nessun vaccino
<b>MAIN OUTCOMES:</b>	HSIL Regression - RCT; Viral Clearance - RCT; Incidence rate of Adverse Events; CIN 2+ Recurrence - RCT; CIN 2+ Recurrence - Cohort Study; CIN1+ Recurrence - RCT; CIN1+ Recurrence - Cohort Study; CIN 3+ Recurrence - RCT; AGWs Recurrence - RCT; VIN Recurrence - RCT; VIN Recurrence - Cohort Studies;
<b>SETTING:</b>	OUTPATIENTS
<b>PERSPECTIVE:</b>	
<b>BACKGROUND:</b>	
<b>CONFLICT OF INTERESTS:</b>	Nessun conflitto di interessi dichiarato PRESENTI: Azzarello, Baldanti, Bianco, Cortellini, Dalu, Lasagna, Gambale, Pastorino, Sarmati ASSENTI: Baldo, Di Noia, Marletta, Rossi

Problem																					
Is the problem a priority?																					
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA				CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probably no</li> <li><input type="radio"/> Probably yes</li> <li><input checked="" type="radio"/> Yes</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>La vaccinazione profilattica contro il papillomavirus umano (HPV) è una delle misure di salute pubblica con il miglior rapporto costo-beneficio per prevenire l'infezione da HPV e le patologie tumorali correlate. In Italia, il Piano nazionale prevenzione vaccinale (PNPV) 2023-2025 prevede l'offerta attiva e gratuita a femmine e maschi a partire dagli 11 anni di età. La vaccinazione contro l'HPV non è attualmente raccomandata per gli adulti più anziani o per coloro che hanno avuto una precedente esposizione all'HPV. Dal momento che nessun vaccino è stato ancora autorizzato per uso terapeutico, c'è particolare interesse per il potenziale ruolo della vaccinazione contro l'HPV in aggiunta ai trattamenti locali convenzionali in pazienti con nuovo riscontro di di lesioni non cancerizzate anali/cervicali/cavo orale HPV+.</p>																				
Desirable effects																					
How substantial are the desirable anticipated effects?																					
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA				CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Trivial</li> <li><input type="radio"/> Small</li> <li><input checked="" type="radio"/> Moderate</li> <li><input type="radio"/> Large</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a ottobre 2023. Dopo la rimozione dei duplicati e dei records non includibili sono state utilizzate due revisioni sistematiche (Cai_2022 e Di Donato_2022) come fonte di referenze per selezionare ed analizzare alla fine 14 studi. Di questi, 6 erano RCT mentre gli altri erano studi osservazionali ma tutti hanno valutato il confronto tra pazienti vaccinati contro HPV e pazienti non vaccinati.</p>																				
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certezza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con nessun vaccino</th> <th>Rischio con vaccino anti-HPV</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con nessun vaccino	Rischio con vaccino anti-HPV										
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)			Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)					Certezza delle prove (GRADE)	Commenti										
	Rischio con nessun vaccino	Rischio con vaccino anti-HPV																			

HSIL Regression - RCT	Popolazione in studio		<b>RR 1.79</b> (1.44 a 2.21)	627 (4 RCT) <sup>1,2,3,4</sup>	⊕⊕⊕○ Moderata <sup>a</sup>	
	28 per 100	<b>50 per 100</b> (41 a 62)				
Viral Clearance - RCT	Popolazione in studio		<b>RR 2.62</b> (1.28 a 5.37)	192 (2 RCT) <sup>1,2</sup>	⊕⊕⊕○ Moderata <sup>a</sup>	
	13 per 100	<b>35 per 100</b> (17 a 72)				
CIN 2+ Recurrence - RCT	Popolazione in studio		<b>RR 0.40</b> (0.28 a 0.57)	1406 (3 RCT) <sup>3,5,6</sup>	⊕⊕⊕⊕ Alta	
	9 per 100	<b>4 per 100</b> (3 a 5)				
CIN 2+ Recurrence - Cohort Study	Popolazione in studio		<b>RR 0.35</b> (0.20 a 0.61)	19301 (7 studi osservazionali) <sup>10,11,12,13,7,8,9</sup>	⊕⊕○○ Bassa	
	5 per 100	<b>2 per 100</b> (1 a 3)				
CIN1+ Recurrence - RCT	Popolazione in studio		<b>RR 0.47</b> (0.35 a 0.62)	1486 (3 RCT) <sup>3,5,6</sup>	⊕⊕⊕⊕ Alta	
	17 per 100	<b>8 per 100</b> (6 a 11)				
CIN1+ Recurrence - Cohort Study	Popolazione in studio		<b>RR 0.36</b> (0.23 a 0.58)	1366 (3 studi osservazionali) <sup>11,7,8</sup>	⊕⊕○○ Bassa	
	8 per 100	<b>3 per 100</b> (2 a 5)				
CIN 3+	Popolazione in studio		<b>RR 0.45</b>	1143	⊕⊕⊕⊕	

Recurrence - RCT	5 per 100	<b>2 per 100</b> (1 a 4)	(0.26 a 0.73)	(2 RCT) <sup>3,6</sup>	Alta	
AGWs Recurrence - RCT	Popolazione in studio		<b>RR 1.06</b> (0.79 a 1.42)	656 (2 RCT) <sup>14,6</sup>	⊕⊕⊕○ Moderata <sup>b</sup>	
	16 per 100	<b>17 per 100</b> (12 a 22)				
VIN Recurrence - RCT	Popolazione in studio		<b>RR 1.02</b> (0.67 a 1.57)	622 (1 RCT) <sup>6</sup>	⊕⊕⊕○ Moderata <sup>b</sup>	
	13 per 100	<b>13 per 100</b> (9 a 21)				
VIN Recurrence - Cohort Studies	Popolazione in studio		<b>RR 0.60</b> (0.30 a 1.22)	118 (1 studio osservazionale) <sup>8</sup>	⊕○○○ Molto bassa <sup>b</sup>	
	32 per 100	<b>19 per 100</b> (9 a 39)				
<p>1. Trimble CL, Morrow MP, Kraynyak KA, Shen X, Dallas M, Yan J, Edwards L, Parker RL, Denny L, Giffear M, Brown AS, Marcozzi-Pierce K, Shah D, Slager AM, Sylvester AJ, Khan A, Broderick KE, Juba RJ, Herring TA, Boyer J, Lee J, Sardesai NY, Weiner DB, Bagarazzi ML. Safety, efficacy, and immunogenicity of VGX-3100, a therapeutic synthetic DNA vaccine targeting human papillomavirus 16 and 18 E6 and E7 proteins for cervical intraepithelial neoplasia 2/3: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. Lancet; 2015.</p> <p>2. Kaufmann AM, Nieland JD, Jochmus I, Baur S, Friese K, Gabelsberger J, Giesecking F, Gissmann L, Glasschröder B, Grubert T, Hillemanns P, Höpfl R, Ikenberg H, Schwarz J, Karrasch M, Knoll A, Küppers V, Lechmann M, Lelle RJ, Meissner H, Müller RT, Pawlita M, Petry KU, Pilch H, Walek E, Schneider A. Vaccination trial with HPV16 L1E7 chimeric virus-like particles in women suffering from high grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN 2/3). Int J Cancer.; 2007.</p>						

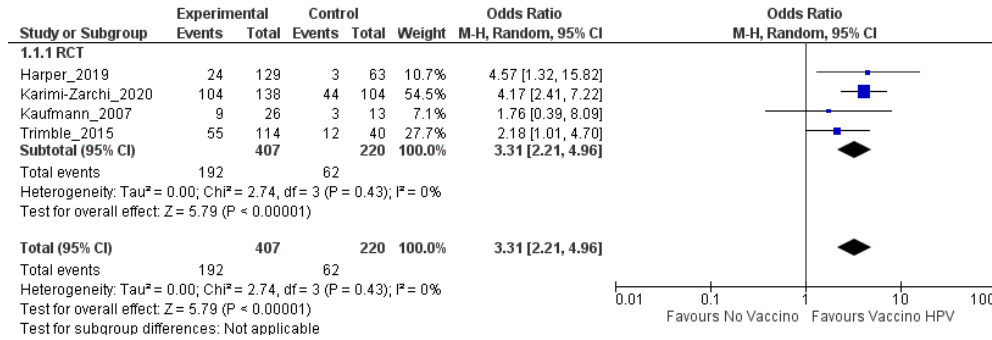


	<ol style="list-style-type: none"> <li>3. Karimi-Zarchi M, Allahqoli L, Nehmati A, Kashi AM, Taghipour-Zahir S, Alkatout I.. Can the prophylactic quadrivalent HPV vaccine be used as a therapeutic agent in women with CIN? A randomized trial.. BMC Public Health.; 2020.</li> <li>4. Harper DM, Nieminen P, Donders G, Einstein MH, Garcia F, Huh WK, Stoler MH, Glavini K, Attley G, Limacher JM, Bastien B, Calleja E.. The efficacy and safety of Tipapkinogen Sovacivec therapeutic HPV vaccine in cervical intraepithelial neoplasia grades 2 and 3: Randomized controlled phase II trial with 2.5 years of follow-up. Gynecol Oncol; 2019.</li> <li>5. Pieralli A, Bianchi C, Auzzi N, Fallani MG, Bussani C, Fambrini M, Cariti G, Scarselli G, Petraglia F, Ghelardi A. Indication of prophylactic vaccines as a tool for secondary prevention in HPV-linked disease.. Arch Gynecol Obstet.; 2018.</li> <li>6. Joura EA, Garland SM, Paavonen J, Ferris DG, Perez G, Ault KA, Huh WK, Sings HL, James MK, Haupt RM, Group, FUTURE, I, and, II, Study. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. BMJ; 2012.</li> <li>7. Kang WD, Choi HS, Kim SM.. Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2–3)? Gynecol Oncol; 2013.</li> <li>8. Ghelardi A, Marrai R, Bogani G, Sopracordevole F, Bay P, Tonetti A, Lombardi S, Bertacca G, Joura EA. Surgical Treatment of Vulvar HSIL: Adjuvant HPV Vaccine Reduces Recurrent Disease. Vaccines (Basel); 2021.</li> <li>9. Bogani G, Raspagliesi F, Sopracordevole F, Ciavattini A, Ghelardi A, Simoncini T, Petrillo M, Plotti F, Lopez S, Casarin J, Serati M, Pinelli C, Valenti G, Bergamini A, Gardella B, Dell'Acqua A, Monti E, Vercellini P, D'ippolito G, Aguzzoli L, Mandato VD, Carunchio P, Carlifante G, Gianella L, Scaffa C, Falcone F, Ferla S, Borghi C, Ditto A, Malzoni M, Giannini A, Salerno MG, Liberale V, Contino B, Donfrancesco C, Desiato M, Perrone AM, Dondi G, De Iaco P, Leone Roberti Maggiore U, Signorelli M, Chiappa V, Ferrero S, Sarpietro G, Matarazzo MG, Cianci A, Bocio S, Ruisi S, Guerrisi R, Brusadelli C, Mosca L, Tinelli R, De Vincenzo R, Zannoni GF, Ferrandina G, Dessole S, Angioli R, Greggi S, Spinillo A, Ghezzi F, Colacurci N, Fischetti M, Carlea A, Zullo F, Muzii L, Scambia G, Benedetti Panici P, Di Donato V.. ssuming the Long-Term Role of Vaccination against HPV after Loop Electrosurgical Excision Procedure (LEEP): A Propensity-Score Matched Comparison.. Vaccines (Basel); 2020.</li> <li>10. Freja L. Sand, Susanne K. Kjaer, Kirsten Frederiksen and Christian Dehlendorff. Risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse after conization in relation to HPV vaccination status. International Journal of Cancer; 2020.</li> </ol>	
--	--	--

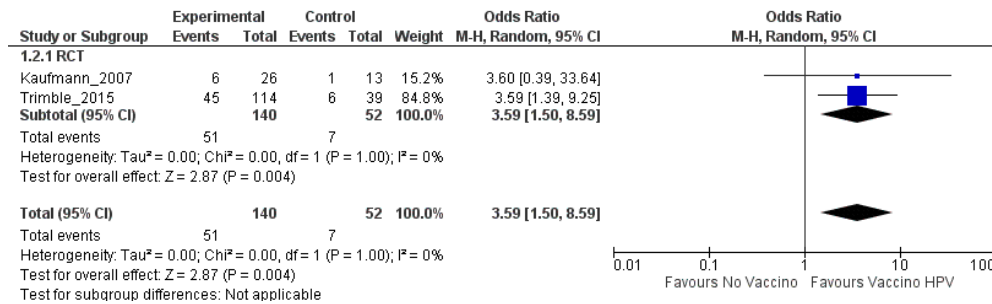
	<ol style="list-style-type: none"> <li>11. Petrillo M, Dessolet M, Tinacci E, Saderi L, Muresu N, Capobianco G, Cossu A, Dessolet S, Sotgiu G, Piana A.. Efficacy of HPV Vaccination in Women Receiving LEEP for Cervical Dysplasia: A Single Institution's Experience.. Vaccines (Basel).; 2020.</li> <li>12. P. Ortega-Quinonero, M. Remezal-Solano, M.C. Carazo-Diaz, D. Prieto-Merino, M.I. Urbano-Reyes, L. Garcia de Gadiana-Romualdo, J.P. Martinez-Cendan. Impact of the human papillomavirus vaccination on patients who underwent conization for high-grade cervical intraepithelial neoplasia. European Journal of Gynaecological Oncology; 2018.</li> <li>13. Del Pino M, Marti C, Torras I, Henere C, Munmany M, Marimon L, Saco A, Torné A, Ordi J.. HPV Vaccination as Adjuvant to Conization in Women with Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Study under Real-Life Conditions.. Vaccines (Basel); 2020.</li> <li>14. Enis Rauf Coskuner, Tayyar Alp Ozkan, Ayhan Karakose, Ozdal Dillioglugil and Ibrahim Cevik. Impact of the Quadrivalent HPV Vaccine on Disease Recurrence in Men Exposed to HPV Infection: A Randomized Study. MEN'S SEXUAL HEALTH; 2014.</li> </ol> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. La certezza delle prove è stata abbassata di un livello per imprecisione a causa dell'intervallo di confidenza molto ampio che varia da un piccolo ad un sostanziale vantaggio dell'intervento</li> <li>b. La certezza delle prove è stata abbassata di un livello per imprecisione a causa dell'intervallo di confidenza molto ampio</li> </ol>	
--	---	--

**FOREST PLOTS:**

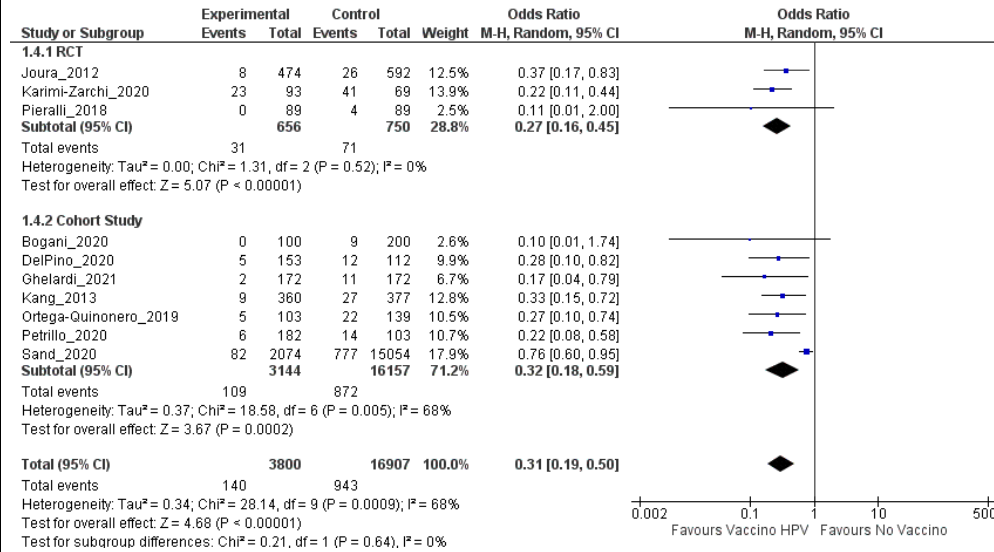
**HSIL REGRESSION**



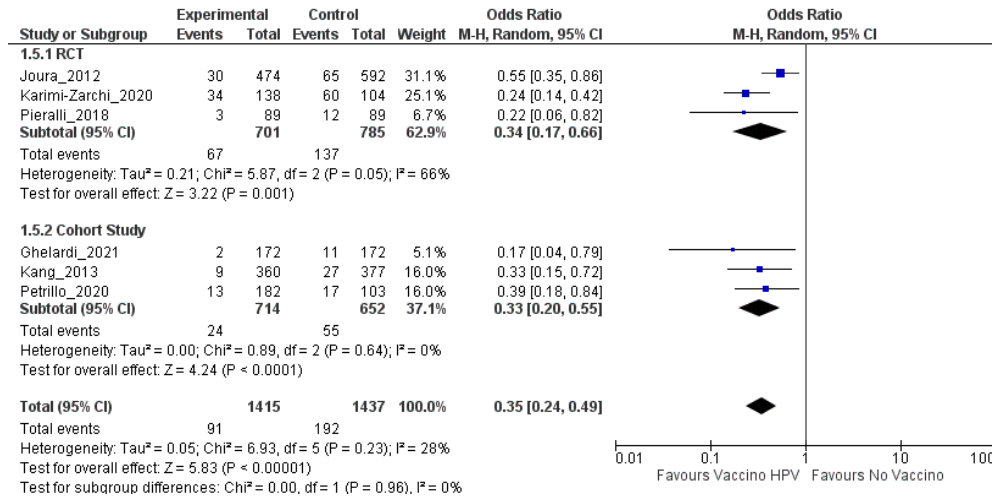
**VIRAL CLEARANCE**



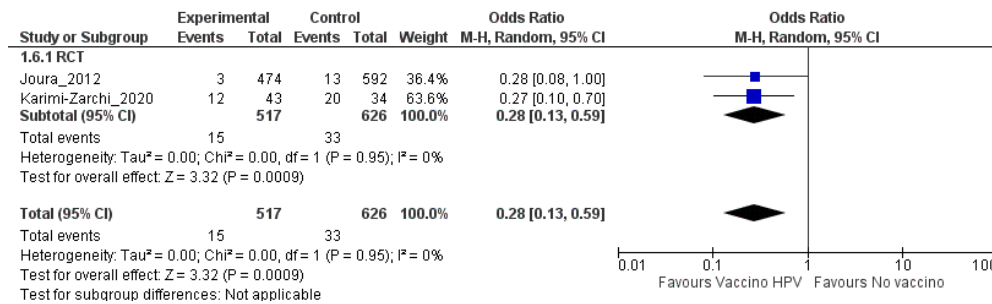
**CIN2+ Recurrence**



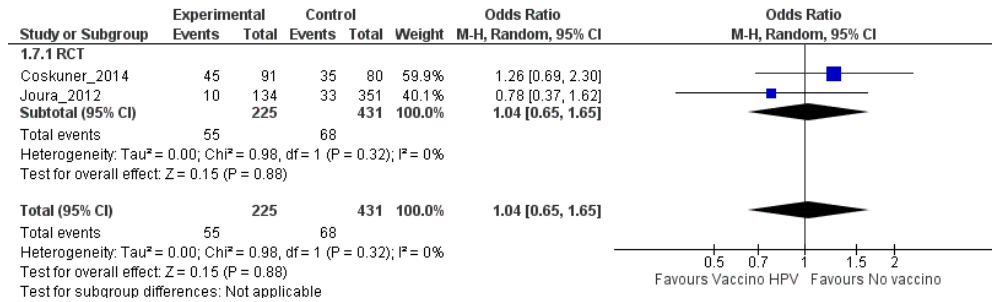
**CIN1+ Recurrence**



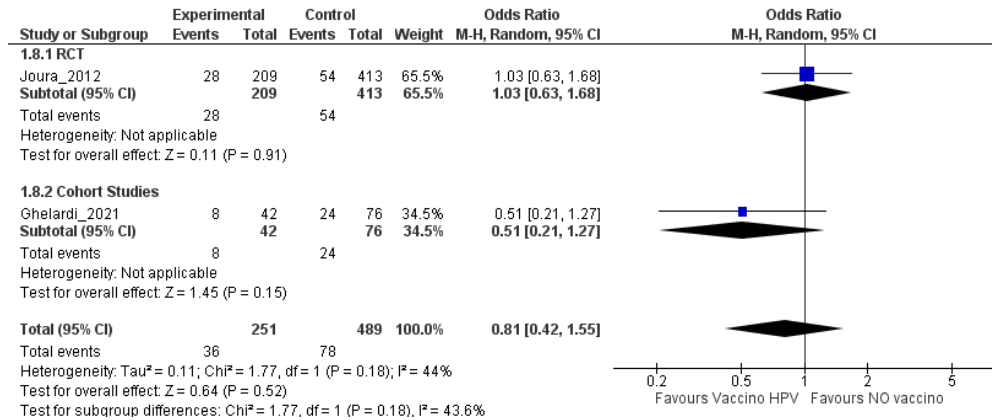
**CIN3+ Recurrence**



**AGWs Recurrence**



**VIN Recurrence**



**Undesirable effects**  
How substantial are the undesirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Trivial</li> <li>○ Small</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ Large</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a ottobre 2023. Dopo la rimozione dei duplicati e dei records non includibili sono state utilizzate due revisioni sistematiche (Cai_2022 e Di Donato_2022) come fonte di referenze per selezionare ed analizzare alla fine 14 studi. Di questi, 7 erano RCT mentre gli altri erano studi osservazionali ma tutti hanno valutato il confronto tra pazienti vaccinati contro HPV e pazienti non vaccinati. Per gli effetti indesiderabili è stata considerata la revisione sistematica di Cai et al del 2022.</p> <table border="1" data-bbox="539 660 1563 1149"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certeza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con nessun vaccino</th> <th>Rischio con vaccino anti-HPV</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Incidence rate of Adverse Events</td> <td colspan="2">Il tasso di un qualsiasi evento avverso è stato del 97,39% [95% CI (92.38 - 99.98)]. I tassi di un qualsiasi evento avverso locale o sistemico sono stati rispettivamente 85,54% [95% CI (70.16 - 96.60)] e 70,42% [95% CI (24.78 - 99.98)].</td> <td>-</td> <td>(12 studi osservazionali)<sup>1</sup></td> <td>⊕⊕○○ Bassa</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>1. Shan Cai, Xiaoyu, Tan, Ke, Miao, Dantong, Li, Si, Cheng, Pei, Li, Xueyang, Zeng, and, Feng, Sun. Effectiveness and Safety of Therapeutic Vaccines for Precancerous Cervical Lesions: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Frontiers in oncology</i>; 2022.</p>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con nessun vaccino	Rischio con vaccino anti-HPV	Incidence rate of Adverse Events	Il tasso di un qualsiasi evento avverso è stato del 97,39% [95% CI (92.38 - 99.98)]. I tassi di un qualsiasi evento avverso locale o sistemico sono stati rispettivamente 85,54% [95% CI (70.16 - 96.60)] e 70,42% [95% CI (24.78 - 99.98)].		-	(12 studi osservazionali) <sup>1</sup>	⊕⊕○○ Bassa		
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)					Certeza delle prove (GRADE)	Commenti								
	Rischio con nessun vaccino	Rischio con vaccino anti-HPV																
Incidence rate of Adverse Events	Il tasso di un qualsiasi evento avverso è stato del 97,39% [95% CI (92.38 - 99.98)]. I tassi di un qualsiasi evento avverso locale o sistemico sono stati rispettivamente 85,54% [95% CI (70.16 - 96.60)] e 70,42% [95% CI (24.78 - 99.98)].		-	(12 studi osservazionali) <sup>1</sup>	⊕⊕○○ Bassa													

Dettaglio Eventi avversi da Cai\_2022:

Adverse events	No. of cohorts	n	N	Incidence rate (%) (95% CI)	I <sup>2</sup> (%)	p-heterogeneity
Any adverse events	12	474	496	97.39 (92.38, 99.98)	72.17	<0.01
Any local adverse event	12	266	348	85.54 (70.16, 96.60)	88.27	<0.01
Injection site pain	8	244	271	89.98 (75.65, 99.04)	83.25	<0.01
Injection site redness	7	171	278	55.10 (29.98, 79.03)	92.66	<0.01
Injection site swelling	8	117	280	39.08 (22.18, 57.25)	84.01	<0.01
Any systemic adverse event	3	31	44	70.42 (24.78, 99.98)	86.53	<0.01
Headache	15	162	568	31.13 (19.58, 43.86)	87.33	<0.01
Myalgia/Muscle pain	7	98	284	40.06 (18.81, 63.30)	91.79	<0.01
Flu-like symptoms	10	48	315	19.18 (7.80, 33.45)	83.52	<0.01
Chills	4	22	150	14.79 (0.81, 38.24)	88.78	<0.01
Fever	12	50	345	16.25 (9.20, 24.54)	60.37	<0.01
Fatigue	9	114	248	36.95 (23.45, 51.43)	71.95	<0.01

*N*, total number of participants; *n*, number of participants with corresponding outcomes.

**Certainty of evidence**  
What is the overall certainty of the evidence of effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Very low</li> <li>○ Low</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ High</li> <li>○ No included studies</li> </ul>	<p>La certezza globale delle prove è stata giudicata MOLTO BASSA per tipologia di alcuni studi inclusi, imprecisione, eterogeneità</p>	



Values		
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Important uncertainty or variability</li> <li>○ Possibly important uncertainty or variability</li> <li>● Probably no important uncertainty or variability</li> <li>○ No important uncertainty or variability</li> </ul>	<p>Nessuna evidenza trovata</p>	
Balance of effects		
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favors the comparison</li> <li>○ Probably favors the comparison</li> <li>○ Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li>○ Probably favors the intervention</li> <li>● Favors the intervention</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>		

Equity		
What would be the impact on health equity?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Reduced</li> <li><input type="radio"/> Probably reduced</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probably no impact</li> <li><input type="radio"/> Probably increased</li> <li><input type="radio"/> Increased</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	Nessuna evidenza trovata	
Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probably no</li> <li><input type="radio"/> Probably yes</li> <li><input checked="" type="radio"/> Yes</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	Nessuna evidenza trovata	Nonostante non vi siano dati di letteratura a riguardo, il panel ritiene che probabilmente un intervento che migliori la prognosi e la qualità di vita sia ben accettato
Feasibility		
Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probably no</li> <li><input type="radio"/> Probably yes</li> <li><input checked="" type="radio"/> Yes</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	Nessuna evidenza trovata	Nonostante non vi siano dati di letteratura a riguardo, il panel ritiene che l'intervento sia fattibile con la collaborazione delle diverse figure sanitarie che hanno in carico il paziente.

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	<b>Yes</b>		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	<b>Moderate</b>	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	<b>Trivial</b>	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	<b>Very low</b>	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	<b>Probably no important uncertainty or variability</b>	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	<b>Favors the intervention</b>	Varies	Don't know
EQUITY	Reduced	Probably reduced	<b>Probably no impact</b>	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	<b>Yes</b>		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	<b>Yes</b>		Varies	Don't know

Tipo di raccomandazione

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ●
---	--	---	--	---

Recommendation

Nei pazienti con nuovo riscontro di lesioni non cancerizzate anali/cervicali/cavo orale HPV+ l'uso del vaccino anti-HPV dovrebbe essere preso in considerazione in aggiunta ai trattamenti locali convenzionali.

Justification

Subgroup considerations

Nessuna considerazione

#### Implementation considerations

Nessuna considerazione

#### Monitoring and evaluation

Nessuna considerazione

#### Research priorities

Sono necessari studi randomizzati con i vaccini attualmente disponibili per identificare la migliore strategia di prevenzione secondaria.

## REFERENCES SUMMARY

1. Trimble CL, Morrow MP, Kraynyak KA, Shen X, Dallas M, Yan J, Edwards L, Parker RL, Denny L, Giffear M, Brown AS, Marcozzi-Pierce K, Shah D, Slager AM, Sylvester AJ, Khan A, Broderick KE, Juba RJ, Herring TA, Boyer J, Lee J, Sardesai NY, Weiner DB, Bagarazzi ML. Safety, efficacy, and immunogenicity of VGX-3100, a therapeutic synthetic DNA vaccine targeting human papillomavirus 16 and 18 E6 and E7 proteins for cervical intraepithelial neoplasia 2/3: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet*; 2015.
2. Kaufmann AM, Nieland JD, Jochmus I, Baur S, Friese K, Gabelsberger J, Gieseck F, Gissmann L, Glasschröder B, Grubert T, Hillemanns P, Höpfel R, Ikenberg H, Schwarz J, Karrasch M, Knoll A, Küppers V, Lechmann M, Lelle RJ, Meissner H, Müller RT, Pawlita M, Petry KU, Pilch H, Walek E, Schneider A. Vaccination trial with HPV16 L1E7 chimeric virus-like particles in women suffering from high grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN 2/3). *Int J Cancer*; 2007.
3. Karimi-Zarchi M, Allahqoli L, Nehmati A, Kashi AM, Taghipour-Zahir S, Alkatout I. Can the prophylactic quadrivalent HPV vaccine be used as a therapeutic agent in women with CIN? A randomized trial. *BMC Public Health*; 2020.
4. Harper DM, Nieminen P, Donders G, Einstein MH, Garcia F, Huh WK, Stoler MH, Glavini K, Attley G, Limacher JM, Bastien B, Calleja E. The efficacy and safety of Tipapkinogen Sovacivec therapeutic HPV vaccine in cervical intraepithelial neoplasia grades 2 and 3: Randomized controlled phase II trial with 2.5 years of follow-up. *Gynecol Oncol*; 2019.
5. Shan Cai, Xiaoyu Tan, Ke Miao, Dantong Li, Si Cheng, Pei Li, Xueyang Zeng, and Feng Sun. Effectiveness and Safety of Therapeutic Vaccines for Precancerous Cervical Lesions: A Systematic Review and Meta-Analysis.

Frontiers in oncology; 2022.

6. Pieralli A, Bianchi C, Auzzi N, Fallani MG, Bussani C, Fambrini M, Cariti G, Scarselli G, Petraglia F, Ghelardi A. Indication of prophylactic vaccines as a tool for secondary prevention in HPV-linked disease. Arch Gynecol Obstet.; 2018.
7. Joura EA, Garland SM, Paavonen J, Ferris DG, Perez G, Ault KA, Huh WK, Sings HL, James MK, Haupt RM, Group, FUTURE, I, and, II, Study. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. BMJ; 2012.
8. Kang WD, Choi HS, Kim SM. Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2–3)? Gynecol Oncol; 2013.
9. Ghelardi A, Marrai R, Bogani G, Sopracordevole F, Bay P, Tonetti A, Lombardi S, Bertacca G, Joura EA. Surgical Treatment of Vulvar HSIL: Adjuvant HPV Vaccine Reduces Recurrent Disease. Vaccines (Basel); 2021.
10. Bogani G, Raspagliesi F, Sopracordevole F, Ciavattini A, Ghelardi A, Simoncini T, Petrillo M, Plotti F, Lopez S, Casarin J, Serati M, Pinelli C, Valenti G, Bergamini A, Gardella B, Dell'Acqua A, Monti E, Vercellini P, D'ippolito G, Aguzzoli L, Mandato VD, Carunchio P, Carlifante G, Gianella L, Scaffa C, Falcone F, Ferla S, Borghi C, Ditto A, Malzoni M, Giannini A, Salerno MG, Liberale V, Contino B, Donfrancesco C, Desiato M, Perrone AM, Dondi G, De Iaco P, Leone Roberti Maggiore U, Signorelli M, Chiappa V, Ferrero S, Sarpietro G, Matarazzo MG, Cianci A, Bocio S, Ruisi S, Guerrisi R, Brusadelli C, Mosca L, Tinelli R, De Vincenzo R, Zannoni GF, Ferrandina G, Dessole S, Angioli R, Greggi S, Spinillo A, Ghezzi F, Colacurci N, Fischetti M, Carlea A, Zullo F, Muzii L, Scambia G, Benedetti Panici P, Di Donato V. Assessing the Long-Term Role of Vaccination against HPV after Loop Electrosurgical Excision Procedure (LEEP): A Propensity-Score Matched Comparison. Vaccines (Basel); 2020.
11. Freja L, Sand, Susanne K, Kjaer, Kirsten Frederiksen and Christian Dehlendorff. Risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse after conization in relation to HPV vaccination status. International Journal of Cancer; 2020.
12. Petrillo M, Dessole M, Tinacci E, Saderi L, Muresu N, Capobianco G, Cossu A, Dessole S, Sotgiu G, Piana A. Efficacy of HPV Vaccination in Women Receiving LEEP for Cervical Dysplasia: A Single Institution's Experience. Vaccines (Basel); 2020.
13. Ortega-Quiñero, M. Remezal-Solano, M.C. Carazo-Díaz, D. Prieto-Merino, M.I. Urbano-Reyes, L. García de Guadiana-Romualdo, J.P. Martínez-Cendán. Impact of the human papillomavirus vaccination on patients who underwent conization for high-grade cervical intraepithelial neoplasia. European Journal of Gynaecological Oncology; 2018.
14. Del Pino M, Marti, C, Torras, I, Henere, C, Munmany, M, Marimon, L, Saco, A, Torné, A, Ordi, J. HPV Vaccination as Adjuvant to Conization in Women with Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Study under Real-Life Conditions. Vaccines (Basel); 2020.
15. Enis Rauf Coskuner, Tayyar Alp Ozkan, Ayhan Karakose, Ozdal Dillioglugil and Ibrahim Cevik. Impact of the Quadrivalent HPV Vaccine on Disease Recurrence in Men Exposed to HPV Infection: A Randomized Study. MEN'S SEXUAL HEALTH; 2014.



## **Appendice 2: Strategia di ricerca e flow di selezione degli studi**



**Q1: Nei pazienti oncologici in corso di trattamento chemioterapico è raccomandato il vaccino anti-influenziale [versus nessun vaccino]?**

**Q2: Nei pazienti oncologici in corso di trattamento immunoterapico il vaccino anti-influenziale è raccomandato [rispetto a nessun vaccino]?**

**MEDLINE (PubMed) (1966 ad Ottobre 2023)**

("Drug Therapy"[MeSH Terms] OR "chemotherap\*" [Title/Abstract] OR "therap\*" [Title/Abstract] OR "treatment\*" [Title/Abstract] OR immunotherap\* [Title/Abstract] AND "cancer" [Title/Abstract] OR "tumo\*" [Title/Abstract] OR "neoplasm\*" [Title/Abstract]) AND (("Influenza Vaccines" [MeSH Terms] OR Vaccination [Title/Abstract] OR vaccine [Title/Abstract]) AND ("seasonal influenza" [Title/Abstract] OR "flu season" [Title/Abstract] OR Influenza [Title/Abstract] OR flu [Title/Abstract]))

**Records: 1282**

**Embase (Embase.com) (1974 ad Ottobre 2023)**

#1 'drug therapy'/exp/mj  
#2 (('chemotherap\*' OR 'therap\*' OR 'treatment\*' OR immunotherap\*) NEAR/4 (cancer\* OR tumo\* OR neoplasm\*)):ti,ab  
#3 #1 OR #2  
#4 'influenza vaccine'/exp/mj  
#5 vaccine OR 'vaccination':ti,ab  
#6 #4 OR #5  
#7 'seasonal influenza' OR 'flu season' OR influenza OR flu:ti,ab  
#8 #6 AND #7  
#9 #3 AND #8  
#10 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)

**Records: 139**

**Q3: Nei pazienti oncologici in corso di trattamento attivo è raccomandato il vaccino anti-pneumococco [versus nessun vaccino]?**

**MEDLINE (PubMed) (1966 a Dicembre 2023)**

("Pneumococcal Vaccines" [MeSH Terms] OR ("pneumococcal conjugate vaccines pcv" [Title/Abstract] OR "Pneumococcal Conjugate Vaccines" [Title/Abstract])) AND (((("Drug Therapy" [MeSH Terms] OR "chemotherap\*" [Title/Abstract] OR "therap\*" [Title/Abstract] OR "treatment\*" [Title/Abstract] OR "immunotherap\*" [Title/Abstract]) AND "cancer" [Title/Abstract] OR "tumo\*" [Title/Abstract] OR "neoplasm\*" [Title/Abstract]))

**Records: 91**

**Embase (Embase.com) (1974 a Dicembre 2023)**

#1 'drug therapy'/exp/mj  
#2 (('chemotherap\*' OR 'therap\*' OR 'treatment\*' OR immunotherap\*) NEAR/4 (cancer\* OR tumo\* OR neoplasm\*)):ti,ab  
#3 #1 OR #2  
#4 'pneumococcus vaccine'/exp/mj  
#5 'pneumococcal conjugate vaccines (pcv)' OR 'pneumococcal conjugate vaccines':ti,ab  
#6 #4 OR #5  
#7 #3 AND #6 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)

**Records: 59**

**Q4: Nei pazienti oncologici in corso di trattamento chemioterapico è raccomandato il vaccino anti-herpes zoster [versus nessun vaccino]?**



**Q5: Nei pazienti oncologici in corso di trattamento immunoterapico il vaccino anti-herpes zoster è raccomandato [rispetto a nessun vaccino]?**

**MEDLINE (PubMed) (1966 a Dicembre 2023)**

("Herpes Zoster Vaccine"[MeSH Terms] OR (("vaccine"[Title/Abstract] OR "vaccination"[Title/Abstract]) AND ("Herpes Zoster"[Title/Abstract] OR "Zoster"[Title/Abstract] OR "Shingles"[Title/Abstract] OR "Zostavax"[Title/Abstract]))) AND (((("Drug Therapy"[MeSH Terms] OR "chemotherap\*"[Title/Abstract] OR "therap\*"[Title/Abstract] OR "treatment\*"[Title/Abstract] OR "immunotherap\*"[Title/Abstract]) AND "cancer"[Title/Abstract] OR "tumo\*"[Title/Abstract] OR "neoplasm\*"[Title/Abstract])

**Records: 153**

**Embase (Embase.com) (1974 a Dicembre 2023)**

#1 'drug therapy'/exp/mj  
 #2 (('chemotherap\*' OR 'therap\*' OR 'treatment\*' OR immunotherap\*) NEAR/4 (cancer\* OR tumo\* OR neoplasm\*)):ti,ab  
 #3 #1 OR #2  
 #4 'varicella zoster vaccine'/exp/mj  
 #5 ((vaccin\* OR vaccination) NEAR/4 ('herpes zoster' OR zoster OR shingles OR zostavax)):ti,ab  
 #6 #4 OR #5  
 #7 #3 AND #6 AND[embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)

**Records: 42**

**Q6: Il vaccino anti-HPV dovrebbe essere utilizzato per pazienti con nuovo riscontro di lesioni non cancerizzate anali/cervicali/del cavo orale HPV+ [versus nessun vaccino] in aggiunta ai trattamenti locali convenzionali?**

**MEDLINE (PubMed) (1966 a Febbraio 2024)**

("Papillomavirus Vaccines"[MeSH Terms] OR (("vaccin\*"[Title/Abstract] AND "Papillomavirus"[Title/Abstract]) OR ("Papillomavirus Vaccine"[Title/Abstract] OR "human papillomavirus vaccine\*"[Title/Abstract] OR "hpv vaccine\*"[Title/Abstract]))) AND ("squamous intraepithelial lesion\*"[Title/Abstract] OR "Cervical Cancer"[Title/Abstract] OR "lower genital tract"[Title/Abstract:~2] OR "anogenital"[Title/Abstract] OR "anogenital hpv"[Title/Abstract] OR "oral hpv"[Title/Abstract:~0] OR "Uterine Cervical Diseases"[MeSH Terms]) OR (Cervical Intraepithelial Neoplasia"[Mesh]) AND ("neoplasm recurrence, local"[MeSH Terms] OR "neoplasm, residual"[MeSH Terms])

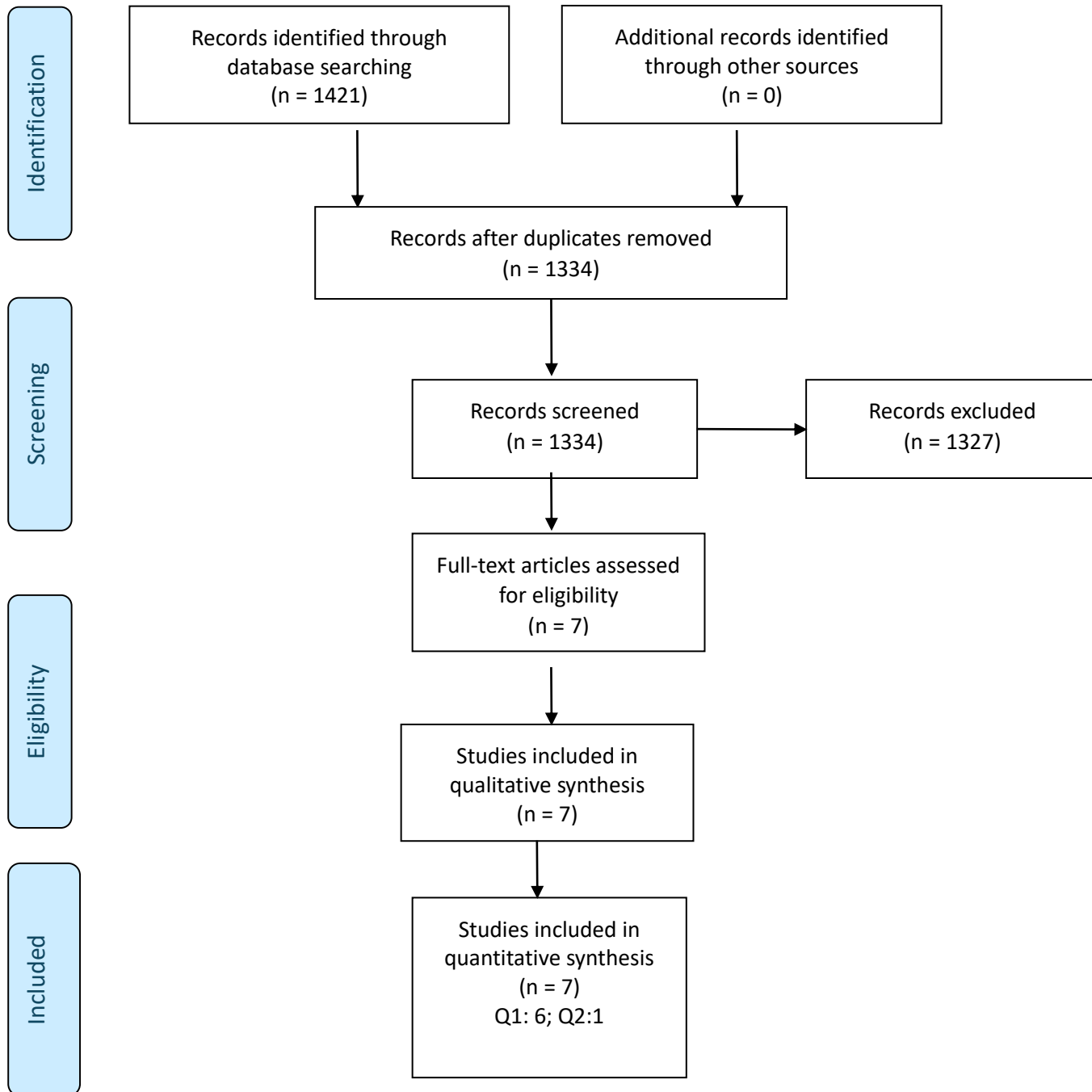
**Records: 46**

**Embase (Embase.com) (1974 a Febbraio 2024)**

#1 Papillomavirus Vaccines /exp/mj  
 #2 (Vaccin\* NEAR/4 Papillomavirus) OR 'Papillomavirus Vaccine' OR 'Human Papillomavirus Vaccin\*' OR 'HPV Vaccin\*'  
 #3 #1 OR #2  
 #4 'drug therapy'/exp/mj  
 #5 (('chemotherap\*' OR 'therap\*' OR 'treatment\*' OR immunotherap\*) NEAR/4 (cancer\* OR tumo\* OR neoplasm\*)):ti,ab  
 #6 #4 OR #5  
 #7 #3 AND #6  
**Records: 47**

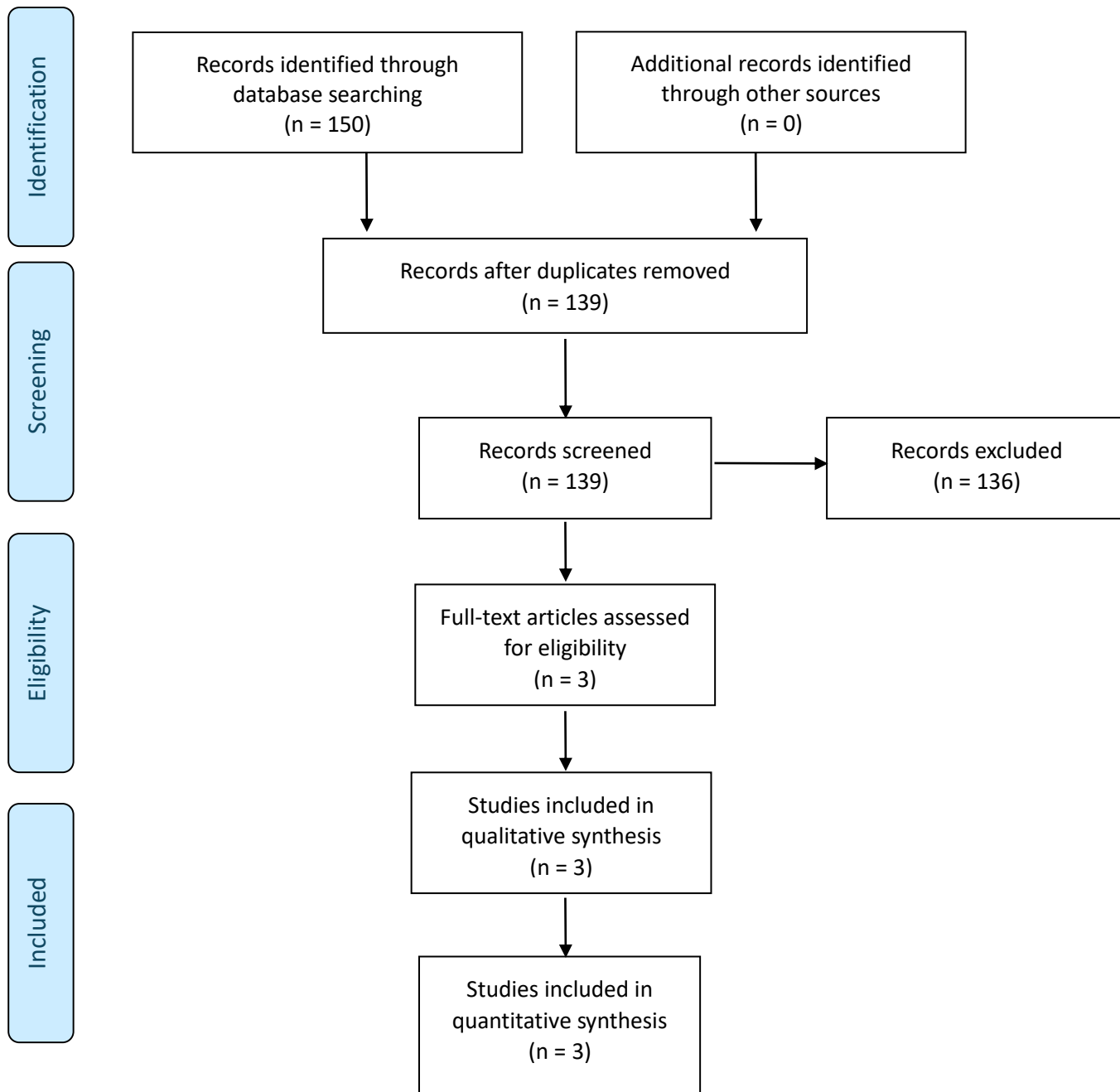


### PRISMA 2009 Flow Diagram: Q1&2



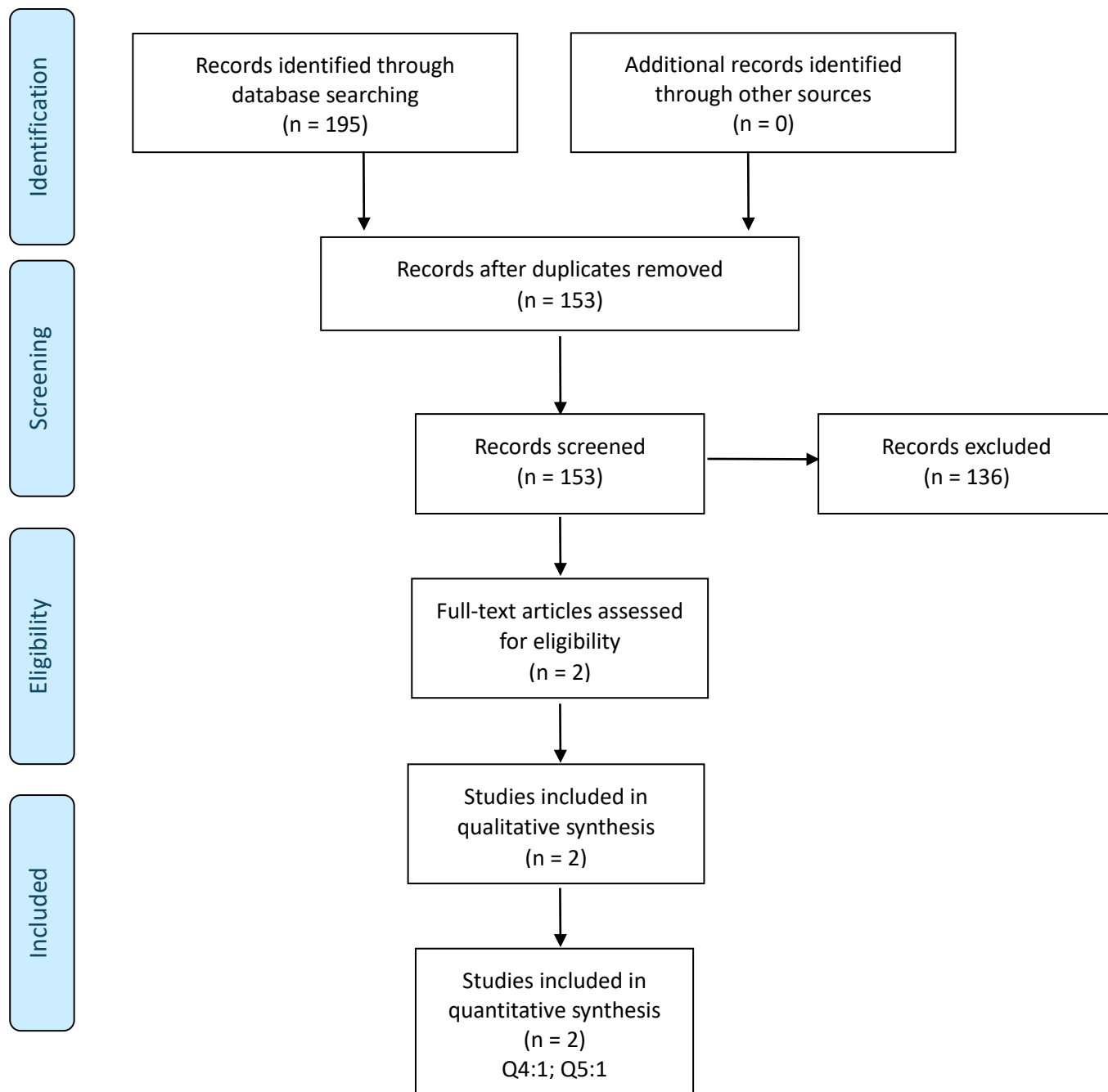


### PRISMA 2009 Flow Diagram: Q3



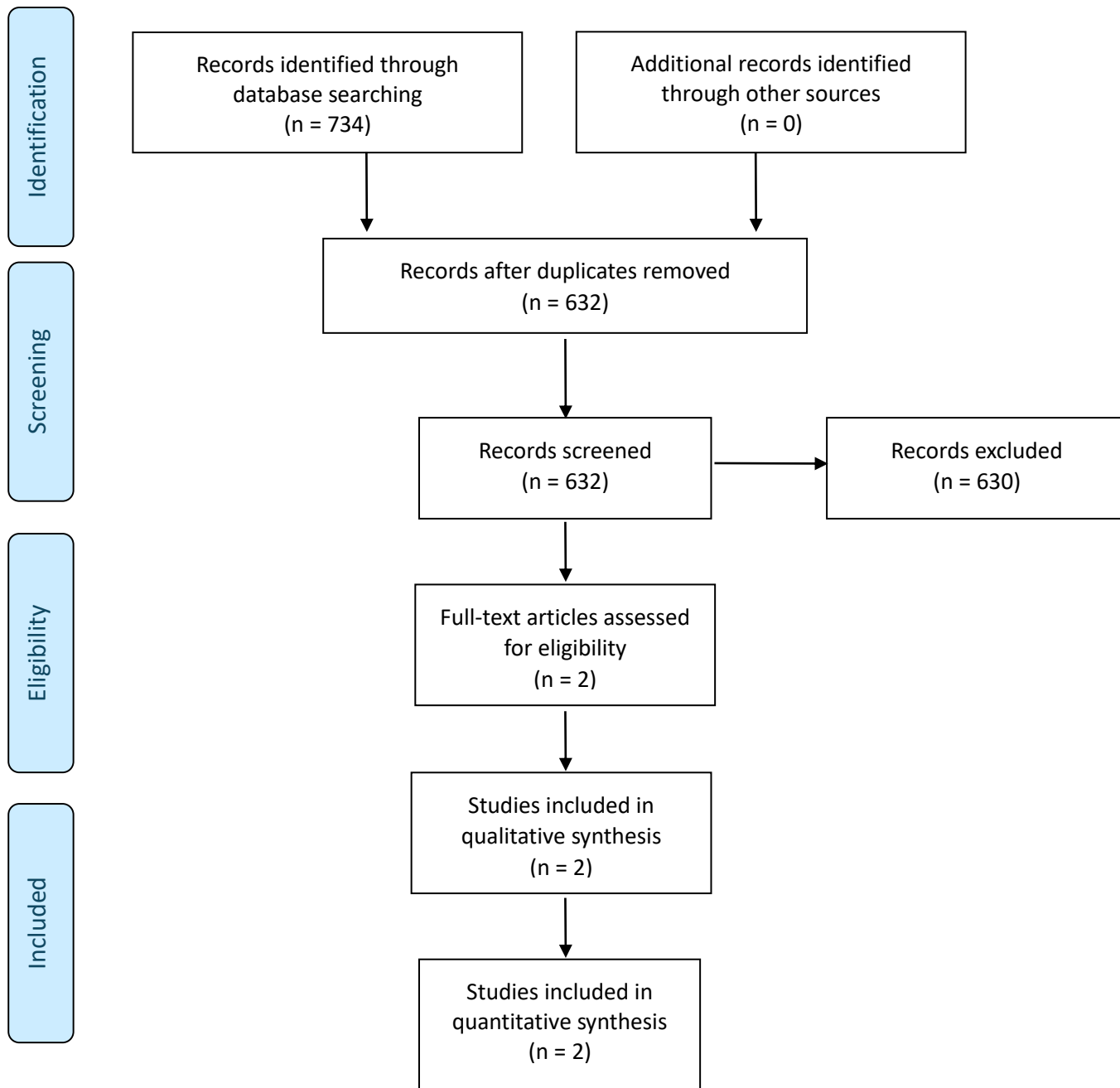


**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q4&5**





### PRISMA 2009 Flow Diagram: Q6





## **Appendice 3: Manuale metodologico AIOM**





**LINEE GUIDA AIOM 2021.  
Finalità e caratteristiche.  
Metodologia applicata alle linee guida AIOM.**

**24 giugno 2021**

## Indice

LINEE GUIDA AIOM 2021: FINALITÀ E CARATTERISTICHE.....	156
1. FINALITÀ E UTENTI TARGET .....	156
2. CARATTERISTICHE DELLE LINEE GUIDA AIOM.....	156
A. STRUTTURA ORGANIZZATIVA .....	156
B. COMPOSIZIONE DEI GRUPPI DI LAVORO DELLE SINGOLE LG .....	156
C. METODOLOGIA .....	157
D. REVISIONE DEI DOCUMENTI .....	161
E. INDIPENDENZA E CONFLITTO DI INTERESSE .....	161
F. AGGIORNAMENTO PERIODICO .....	161
G. PUBBLICAZIONE NEL SITO AIOM .....	161
H. VALUTAZIONE DELLA IMPLEMENTAZIONE .....	162
3. CONFRONTO CON LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI .....	162
4. BIBLIOGRAFIA.....	164
METODOLOGIA APPLICATA ALLE LINEE GUIDA AIOM .....	165
1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE .....	165
2. METODOLOGIA SCIENTIFICA.....	165
2.1. Formulazione del Quesito Clinico .....	165
2.2. Selezione della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche .....	166
2.3. Valutazione critica della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche .....	167
2.3.1. La descrizione degli studi per esteso.....	167
2.3.2. Qualità dell'evidenza (SIGN) – da considerare solo per la lettura delle raccomandazioni prodotte fino al 2015 .....	168
2.3.2.1. Considerazioni sulla “estrapolazione delle evidenze” .....	169
Qualità dell'evidenza (GRADE) .....	170
2.3.3. Bilancio tra benefici e danni .....	172
2.3.4. Evidence to Decision Framework (EtD).....	173
3. Raccomandazioni cliniche .....	173
3.1. Tabelle sinottiche raccomandazioni cliniche .....	174
3.2. GRADE-Adolopment .....	176
4. SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA.....	176
5. CRITICAL APPRAISAL.....	176
6. Voci bibliografiche.....	179



# LINEE GUIDA AIOM 2021: FINALITÀ E CARATTERISTICHE

*Michela Cinquini, Giovanni Pappagallo, Ivan Moschetti*

La produzione di Linee Guida (LG) rappresenta uno degli elementi principali della medicina basata sull'evidenza; esse rappresentano una delle modalità con cui vengono trasferite nella pratica clinica le conoscenze prodotte dalla ricerca, sintetizzando le migliori prove di efficacia disponibili. Scopo delle Linee Guida è di produrre raccomandazioni per la pratica clinica attraverso un processo sistematico e trasparente. Le raccomandazioni devono essere coerenti con il rapporto tra benefici e danni connessi all'intervento in esame.

## **1. FINALITÀ E UTENTI TARGET**

Le finalità delle Linee Guida AIOM sono:

1. Migliorare e standardizzare "la pratica clinica".
2. Offrire al paziente sull'intero territorio nazionale la possibilità della "migliore cura".
3. Garantire un riferimento basato sull'evidenza per le istituzioni nazionali e regionali, per gli organismi regolatori ed i "payers".

Attualmente le Linee Guida AIOM sono rivolte solo all'utilizzo medico. Sono disponibili da aprile 2015 nel sito di AIOM Fondazione opuscoli informativi per i pazienti, redatti dai singoli Gruppi di Lavoro delle Linee Guida, in attesa di produrre anche Linee Guida formali rivolte ai pazienti.

## **2. CARATTERISTICHE DELLE LINEE GUIDA AIOM**

### **A. STRUTTURA ORGANIZZATIVA**

Il Gruppo Linee Guida AIOM comprende il Presidente AIOM, il Presidente eletto, due membri del direttivo nazionale AIOM a rappresentanza del Direttivo stesso e da altri professionisti, oncologi medici AIOM.

È inoltre costituito da metodologi, da un rappresentante pazienti, e in prospettiva da un rappresentante dei Medici di Medicina Generale.

Il Gruppo di Lavoro Linee Guida AIOM è coordinato dal Presidente Nazionale AIOM, in considerazione del fatto che, a seguito della Legge Biondi-Gelli del marzo 2017 e del Decreto Ministeriale Lorenzin del 2 agosto 2017, la produzione di Linee Guida è diventato uno dei due obiettivi strategici della Associazione Italiana di Oncologia Medica.

Questa organizzazione rende più rapida e efficace la parte organizzativa e operativa nella produzione di LG nelle fasi di produzione e aggiornamento annuali. Il Gruppo Metodologico svolge un ruolo fondamentale. Costituito da 4 metodologi, il gruppo infatti indica la metodologia da utilizzare per la stesura delle LG, supporta l'applicazione della metodologia valutando la qualità delle evidenze e producendo i documenti riassuntivi ed inoltre svolge attività di formazione per il gruppo di lavoro di ogni LG.

### **B. COMPOSIZIONE DEI GRUPPI DI LAVORO DELLE SINGOLE LG**

Attualmente i Gruppi di Lavoro sono 40 e la maggior parte è composta da soli medici (oncologi e altri specialisti coinvolti nella gestione multidisciplinare del paziente).

Dal 2016, come raccomandato dalla WHO (Schunemann HJ et al., 2006), è in corso l'estensione alla partecipazione di medici di medicina generale e pazienti, fornendo anche a tali figure le competenze atte alla valutazione e alla decisione. In alcune Linee Guida ha preso parte a tutto il processo decisionale anche il paziente o una Associazione di pazienti.

Figure più tipicamente "tecniche" (farmacisti, metodologi, economisti sanitari) possono partecipare ai gruppi di lavoro con la funzione di supporto formativo e conoscitivo, senza diritto di voto.

### C. METODOLOGIA

Dal 2016 le raccomandazioni formulate nelle Linee Guida AIOM vengono prodotte adattando la metodologia GRADE (Manuale Metodologico 2015-2019, [www.aiom.it](http://www.aiom.it)) al contesto italiano.

Con il metodo GRADE, complesso e oneroso in termini di tempo e di impegno per i metodologi e per i componenti dei Gruppi di Lavoro di ogni LG, vengono affrontati per il momento soltanto quesiti diagnostici/terapeutici clinici riguardanti:

- ✓ test diagnostici il cui bilancio tra benefici e danni risulti non essere chiarito in modo definitivo;
- ✓ farmaci/trattamenti di recente commercializzazione il cui bilancio tra benefici e danni risulti non essere chiarito in modo definitivo;
- ✓ farmaci/trattamenti storici qualora siano emersi nuovi dati di efficacia e/o sicurezza.

**Approccio comune a tutte le LG rimane quello di formulare il quesito clinico verso il quale sarà prodotta la raccomandazione seguendo l'acronimo P.I.C.O. (P=popolazione; I=intervento; C=confronto; O=Outcome), evitando quesiti generici (ad es.: qual è il ruolo dell'intervento XXX nel trattamento del ....").**

**Quindi, il quesito dovrebbe essere posto in tal modo:**

**P:** Nei pazienti con (*menzionare le specifiche caratteristiche di paziente, malattia, stadio, ecc.*)

**I:** il trattamento con (*descrivere l'intervento terapeutico oggetto del quesito*)

**C:** è suscettibile di impiego in alternativa a (*descrivere il trattamento altrimenti considerato in alternativa all'intervento in esame*)

Gli esiti vengono elencati e descritti nel testo a supporto delle raccomandazioni:

**O:** con riferimento agli *outcome di beneficio e di danno (elencare i parametri clinico-laboratoristici – misure di effetto, outcome – ritenuti essenziali/importanti per la proposta terapeutica)*"

- **Il Gruppo di Lavoro** (gruppo multidisciplinare) sceglie gli outcome di beneficio e di danno a mezzo di una votazione sulla criticità degli stessi nel processo di formulazione della proposta clinica.
- Il processo di ricerca sistematica della letteratura avviene senza restrizione di lingua o limite temporale su più database (PubMed, EMBASE, CENTRAL, database area-specifici) e letteratura grigia (registri dei trial, WHO, ecc.) ed è effettuata da parte di una bibliometrista esperta.
- **Il panel** identifica, **indipendentemente dal Gruppo Metodologico**, gli studi potenzialmente eleggibili e ne valuta l'inclusione. A seconda del quesito clinico, i tipi di disegni di studio più appropriati per rispondere alla domanda saranno tenuti in considerazione. Non saranno invece inclusi editoriali, position paper, commenti, lettere, revisioni narrative, o case report. Qualora ci fosse la necessità di portare a supporto una Linea Guida già prodotta e pubblicata, questa dovrà

avere almeno un punteggio pari a 75% della scala di valutazione AGREE II (maggiore attenzione sarà data al dominio 3: rigore metodologico).

- **Il gruppo metodologico è competente nel valutare la qualità delle evidenze per singolo outcome**, che si basata su 5 dimensioni (*risk of bias, imprecision, inconsistency, indirectness, publication bias*), ed è sintetizzata in 4 livelli (alta, moderata, bassa, molto bassa), produce le tavole sinottiche delle evidenze e applica l’Evidence to Decision Framework (EtD) strumento che tiene presente anche i valori e le preferenze dei pazienti più una serie di altre dimensioni come fattibilità, equità, ecc.
- Il panel procede poi alla valutazione del rapporto benefici/danni correlati all’intervento in oggetto (votazione) e, tramite EtD e discussione, partecipa alla votazione della forza della raccomandazione relativa al quesito clinico posto. Votazione che viene espressa secondo maggioranza. In casi in cui la maggioranza non venga ottenuta in prima battuta, la votazione sarà ripetuta dopo nuova discussione/confronto con o senza nuove evidenze fino a un livello soddisfacente. In caso l’esito della votazione mostri costantemente un panel chiaramente diviso su posizioni differenti si suggerisce di riportare l’esito a seguire la raccomandazione spiegandone ove possibile la/le ragioni.
- Nel caso in cui mancassero evidenze di qualsiasi rango, sarà possibile esitare il quesito in un “good practice statement” solo nel caso siano state soddisfatte le seguenti condizioni:
  - le valutazioni fornite sono realmente necessarie in rispetto all’attuale situazione dell’assistenza sanitaria;
  - la ricerca e la sintesi dell’evidenza non costituiscono, in questo momento, un uso appropriato delle risorse;
  - dopo aver considerato tutti gli esiti rilevanti e le potenziali conseguenza delle raccomandazioni fornite, l’implementazione di tali “good practice statement” avrà un impatto netto positivo sulla gestione della problematica;
  - esiste evidenza indiretta che supporta tali raccomandazioni (di seguito viene riportata la bibliografia essenziale per statement critici, oggetto di discussione e di ri-valutazioni condivise, riportati nelle raccomandazioni attuali).
- Inoltre, alla fine di ogni raccomandazione verrà riportato il numero o la dicitura per esteso delle referenze che la supportano.
- La raccomandazione per la pratica clinica esprime l’importanza clinica di un intervento/procedura e la forza della raccomandazione clinica viene graduata su 4 livelli (tabella 1).

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
<b>Forte a favore</b>	“Nei pazienti con ( <i>criteri di selezione</i> ) l’intervento xxx <b>dovrebbe</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	l’intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione terapeutica (evidenza che <b>i benefici sono prevalenti sui danni</b> )
<b>Condizionata a favore</b>	“Nei pazienti con ( <i>criteri di selezione</i> ) l’intervento xxx <b>può</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	l’intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell’esistenza di alternative ugualmente proponibili ( <b>incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni</b> )

<b>Condizionata a sfavore</b>	“Nei pazienti con ( <i>criteri di selezione</i> ) l'intervento xxx <b>non dovrebbe</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	l'intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente ( <b>incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici</b> )
<b>Forte a sfavore</b>	“Nei pazienti con ( <i>criteri di selezione</i> ) l'intervento xxx <b>non deve</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	l'intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza che <b>i danni sono prevalenti sui benefici</b> )

Tabella 1. Terminologia e significato delle raccomandazioni cliniche.

- In ossequio a quanto raccomandato dalla evidence-based practice (*Haynes RB, BMJ 2002*) per “prendere in considerazione” non si intende un invito a somministrare un trattamento, ma a verificarne la maggiore o minore opportunità in base alla malattia presente (caratteristiche biopatologiche, stadio, rischio di ripresa o di progressione, ecc.), alle condizioni del paziente (PS, età, comorbidità, ecc.) e alle sue preferenze/attese/valori. L'opportunità di formulare la raccomandazione clinica in tale modo “non categorico” è inoltre condivisa da NICE (v. *NICE Guideline Manual, 2012*)
- Riguardo alla possibilità di considerare l'uso delle risorse per soglia di sostenibilità (analisi dei costi per beneficio) come outcome (di beneficio o di danno), il metodo GRADE consente di tralasciare tale opzione quando non vi siano le evidenze a supporto di una corretta analisi costo/efficacia (confronto dei costi e degli esiti di diverse alternative di trattamento) (*Guyatt GH, 2008; Brunetti M et al., 2013*)  
Non verranno quindi presi in considerazione aspetti di tipo farmaco-economico (applicando l'EtD non verrà quindi valutata la dimensione costo-efficacia a meno che evidenze del genere siano trovate in fase di selezione degli studi).
- Non saranno considerati nelle raccomandazioni e neppure nelle flow chart diagnostico-terapeutiche farmaci non ancora autorizzati da AIFA. Nel caso di farmaci in CNN (fascia C non negoziata), ne sarà data informazione esplicita nel testo.
- Per alcune raccomandazioni, formulate dal 2012 al 2015, la valutazione della qualità delle evidenze è stata eseguita applicando le vecchie regole SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (vedi “Come leggere le raccomandazioni”).  
Il passaggio della valutazione delle evidenze secondo SIGN a metodologia GRADE sarà graduale nel corso degli anni, e riguarderà solo quei quesiti “ancora aperti”. Ovvero dove la produzione scientifica sia ancora attiva e dove non si sia raggiunto un punto fermo da parte della comunità scientifica.

Come suggerito da GRADE, esistono 5 situazioni pragmatiche in cui è possibile formulare una raccomandazione “forte” a fronte di una certezza delle prove “bassa” o “molto bassa” e sono di seguito riportate nella tabella 2.

Tabella 2. Situazioni in cui possono essere formulate raccomandazioni “forti” in presenza di una certezza delle prove “bassa” o “molto bassa”

Situazione	Certezza nelle prove		Benefici vs danni	Giudizi su valori e preferenze	Considerazioni sulle risorse	Tipo di raccomandazione
	Benefici	Danni				
Pericolo di vita	Bassa o Molto bassa	Irrilevante (da Molto bassa ad Alta)	L'intervento potrebbe salvare delle vite in situazioni di pericolo. Eventi avversi non proibitivi	Grande importanza data ad un beneficio incerto ma potenzialmente salva-vita	Piccolo incremento in costi o uso di risorse legato ai benefici che giustifica l'intervento	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
Beneficio incerto, danno certo	Bassa o Molto bassa	Alta o Moderata	Beneficio incerto ma possibile. Sostanziali danni riconosciuti	Maggiore importanza data agli eventi dannosi, che sono certi, rispetto ai benefici, che sono incerti	Possibile grande incremento in costi o uso di risorse di un beneficio incerto potrebbero indicare la necessità di una raccomandazione contro l'intervento	Raccomandazione forte contro l'intervento (o in favore di un confronto meno dannoso/costoso)
Opzioni potenzialmente equivalenti, una chiaramente meno dannosa o costosa dell'altra	Bassa o Molto bassa	Alta o Moderata	Elevato incremento nei costi (o uso di risorse) relativo ai benefici che potrebbe giustificare una raccomandazione a favore del controllo, se meno dannoso	Importanza nell'evitare danni	Grandi incrementi in costi (o uso di risorse) relativi ai benefici che potrebbero giustificare la necessità di una raccomandazione a favore del confronto, se meno dannoso	Raccomandazione forte a favore di un confronto meno dannoso/costoso
Alta certezza su benefici simili tra opzioni, ma una potenzialmente più dannosa o costosa dell'altra	Alta o Moderata	Bassa o Molto bassa	Strategie alternative di management hanno definito benefici simili, ma una di queste potrebbe essere più dannosa dell'altra (certezza: bassa)	Importanza nell'evitare danni	Grandi incrementi in costi (o uso di risorse) di un intervento che potrebbe giustificare la necessità di raccomandare in favore del confronto, se meno dannoso	Raccomandazione forte contro un confronto potenzialmente più dannoso/costoso
Danni potenzialmente catastrofici	Irrilevante (da Molto bassa ad Alta)	Bassa o Molto bassa	Intervento potenzialmente poco dannoso, mentre il beneficio varia nella sua magnitudo	Importanza nell'evitare danni maggiori	Grandi incrementi in costi (o uso di risorse) legati all'intervento potenzialmente più dannoso che possa giustificare la necessità di raccomandare il confronto meno dannoso	Raccomandazione forte contro l'intervento (o a favore di un confronto meno dannoso/costoso)

## D. REVISIONE DEI DOCUMENTI

I revisori esterni sono chiamati a rivedere la Linea Guida, per migliorarne la qualità, agendo direttamente sull'intero testo, suggerendo eventuali riconsiderazioni/modifiche/aggiunte/eliminazioni. Le modifiche suggerite dagli esperti verranno revisionate dal Panel e, se ritenuto opportuno, incluse nel documento finale. Tutti gli esperti con compito di revisori avranno dichiarato il loro conflitto di interessi.

Il metodo utilizzato per la revisione esterna consiste nell'utilizzo di un questionario. Per ciascuna raccomandazione oggetto della consultazione, il questionario prevede 4 dimensioni.

1. La raccomandazione è formulata in modo comprensibile rispetto all'intervento che si raccomanda di utilizzare, all'intervento alternativo e alla popolazione target.
2. La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare.
3. La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove.
4. La forza della raccomandazione espressa dal Panel è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove.

Ogni stakeholder viene chiamato ad esprimere il suo grado di accordo/disaccordo con ciascuna affermazione, utilizzando una scala da 1 a 3 in cui ciascuna risposta indica rispettivamente: (1) in disaccordo", (2) "incerto", (3) "d'accordo".

Inoltre, il questionario prevede anche una domanda aperta, facoltativa, in cui tutti gli stakeholder possano aggiungere i propri commenti alla raccomandazione.

## E. INDIPENDENZA E CONFLITTO DI INTERESSE

Le LG AIOM non ricevono alcun supporto diretto ed esplicito, in particolare da soggetti aventi interessi economici nella materia oggetto alle raccomandazioni.

Inoltre, al momento dell'accettazione dell'incarico, tutti i partecipanti ai Gruppi di Lavoro delle varie Linee Guida AIOM sono tenuti, dal 2013, ad esplicitare possibili conflitti di interesse.

I MPE si astengono dalla votazione della forza della raccomandazione nei seguenti casi:

- ✓ quando fanno parte dell'*authorship* di uno o più lavori considerati per la raccomandazione;
- ✓ quando hanno ricevuto finanziamenti diretti o indiretti da Aziende farmaceutiche titolari dell'intervento che si sta prendendo in esame.

Per ogni raccomandazione è previsto uno statement circa i possibili conflitti di interesse di ciascun Membro del panel di Esperti. Laddove non sussistano conflitti di interesse lo Statement sarà "Nessun conflitto dichiarato". Vedi "Come leggere le raccomandazioni" all'inizio di ogni singola LG.

## F. AGGIORNAMENTO PERIODICO

Le LG AIOM vengono aggiornate annualmente, con divulgazione in concomitanza al congresso nazionale AIOM, in autunno.

L'abolizione dei documenti cartacei e la pubblicazione sul sito AIOM rende possibile l'aggiornamento in tempo reale nel caso di variazioni importanti per la pratica clinica.

## G. PUBBLICAZIONE NEL SITO AIOM

Le LG AIOM vengono pubblicate sul sito AIOM ([www.aiom.it](http://www.aiom.it)) e sono scaricabili sia dai soci AIOM che dai non soci.

È inoltre disponibile una APP per i più diffusi sistemi operativi in mobilità.

## H. VALUTAZIONE DELLA IMPLEMENTAZIONE

AIOM ha attivato nel corso degli anni una serie di progetti di valutazione dell'implementazione delle LG nella pratica clinica (Progetti RIGHT), basati sulla verifica dei record clinici nel periodo susseguente la pubblicazione delle LG.

È prevista per il futuro l'istituzione di audit in selezionate strutture di cura, con valutazione dei record clinici prima e dopo la pubblicazione delle LG di un dato anno e riscontro di eventuali modifiche nella pratica clinica quotidiana.



Milano, 15 gennaio 2018

Figura 1. Progetti RIGHT

## 3. CONFRONTO CON LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI

Le raccomandazioni prodotte da AIOM utilizzando elementi del metodo GRADE rappresentano un punto qualificante nel panorama internazionale delle LG fornite da organizzazioni scientifiche, prodotte in larga misura attraverso l'utilizzo di revisioni non sistematiche e tramite il consenso tra esperti.

Le LG AIOM non pongono il giudizio di qualità sul solo disegno di studio (vedi Linee Guida NCCN – versione *standard*) bensì sul rischio di bias, sulla eterogeneità (vedi Linee Guida ESMO) e sulla trasferibilità dei dati (estrapolazione delle evidenze) per ogni outcome critico o importante per la proposta clinica.

In questi 5 anni AIOM ha avviato un profondo processo di revisione - tuttora in corso - del modo di proporre le LG, che ha permesso di ottenere dei risultati importanti ma ancora perfettibili.

Lo sforzo di questi anni ha infatti consentito di ottenere raccomandazioni basate su revisioni esaustive della letteratura (soprattutto, ma non solo, per i quesiti clinici affrontati con il metodo GRADE) e con valutazioni strutturate ed esplicite della qualità dei dati così da rendere trasparente il percorso metodologico che conduce alla forza della raccomandazione a partire dalla qualità delle evidenze. Inoltre, la modalità di lavoro dei Gruppi è stata resa il più omogenea possibile così che il lettore abbia la possibilità di muoversi facilmente tra le raccomandazioni intra o inter-linee guida.

Nella tabella seguente si può dedurre come, rispetto agli standard metodologici che fanno capo ai criteri AGREE II (link alla versione italiana: [http://www.gimbe.org/pubblicazioni/traduzioni/AGREE\\_IT.pdf](http://www.gimbe.org/pubblicazioni/traduzioni/AGREE_IT.pdf)), la validità delle LG AIOM è dimostrabile.

Tabella 3. Standard metodologico per lo sviluppo di linee guida (LG) – AGREE II

		LG AIOM		Commenti
		"SIGN"	"GRADE"	
1	Obiettivo generale della LG chiaramente espresso		√	Espresso nel manuale metodologico
2	Quesiti clinici chiaramente definiti		√	
3	Popolazione (pazienti, medici, altri stakeholders, ecc.) a cui si riferisce la LG chiaramente espressa			Popolazione target: oncologo (raramente esistono figure diverse)
4	Panel costituiti da tutte le figure professionali rilevanti		√	Figure diverse dall'oncologo non in tutte le LG
5	La visione o le preferenze della popolazione target (pazienti, medici, altri stakeholders, ecc.) inclusa		√	Non in tutte le LG
6	Utilizzatori finali (pazienti, medici, altri stakeholders, ecc.) della LG chiaramente esplicitati		√	Popolazione target: oncologo (raramente esistono figure diverse)
7	Metodi sistematici per l'identificazione delle evidenze disponibili		√	Esplicita ricerca bibliografica
8	Criteri espliciti per selezionare le evidenze		√	
9	Descrizione dei punti di forza e delle limitazioni del corpo delle evidenze valutati secondo standard metodologici (qualità delle evidenze)	√	√	
10	Chiara descrizione del metodo per formulare la raccomandazione		√	Definizione del quesito (PICO); strategia di ricerca sui motori adeguati; valutazione delle voci bibliografiche selezionate; valutazione qualità metodologica; sintesi delle evidenze (tabelle delle evidenze) solo per quesiti GRADE
11	Benefici e danni considerati nella formulazione della raccomandazione		√	
12	Link espliciti tra raccomandazioni ed evidenza a supporto		√	
13	LG riviste da esperti esterni prima della pubblicazione		√	
14	Procedure di aggiornamento continuo		√	
15	Raccomandazioni specifiche e non ambigue		√	
16	Opzioni differenti per il trattamento della condizione in oggetto prese in considerazione		√	Nel testo vengono elencate tutte le opzioni terapeutiche senza giustamente esprimere un ranking di preferenza
17	Raccomandazioni chiave facilmente identificabili		√	
18	Descrizione della facilità/difficoltà di implementazione della LG			
19	Esplicitazione di suggerimenti o strumenti per portare le LG dalla ricerca alla pratica		√	Presenti per alcuni quesiti (oltre ai quesiti GRADE)
20	Considerazione dei potenziali costi di applicazione delle LG			
21	Criteri di audit e monitoraggio della diffusione e utilizzo della LG		√	Attraverso il progetto RIGHT
22	Opinione dei finanziatori non influenza il contenuto delle LG		√	
23	Conflitto di interesse registrato e disponibile		√	Disponibile

Il confronto delle LG di associazioni scientifiche europee e internazionali mostra inoltre il buon grado di aderenza agli standard delle LG AIOM, seconda solo alle attuali LG ASCO, radicalmente cambiate negli ultimi 2 anni.



Tabella 4. Confronto tra le Linee Guida AIOM ed altre Linee Guida internazionali

	AIOM	ECCO	ESMO	ASCO	NCCN	
1	Obiettivo generale della LG chiaramente espresso	√	√	√	√	NA
2	Quesiti clinici chiaramente definiti	√	√		√	NA
3	Popolazione (pazienti, medici, altri stakeholders, ecc.) a cui si riferisce la LG chiaramente espressa	√	NR	NR	√	NR
4	Panel costituiti da tutte le figure professionali rilevanti	√ <sup>&amp;</sup>	NR	√	√	√
5	La visione o le preferenze della popolazione target (pazienti, medici, altri stakeholders, ecc.) inclusa	√ <sup>&amp;</sup>	NR	NR	√	NR
6	Utilizzatori finali (pazienti, medici, altri stakeholders, ecc.) della LG chiaramente esplicitati	√	NR	NR	√	NR
7	Metodi sistematici per l'identificazione delle evidenze disponibili	√	NR	NR	√	NR
8	Criteri espliciti per selezionare le evidenze	√	NR	NR	√	NR
9	Descrizione dei punti di forza e delle limitazioni del corpo delle evidenze valutati secondo standard metodologici (qualità delle evidenze)	√	NR	NO	√	NO
10	Chiara descrizione del metodo per formulare la raccomandazione	√	√	√	√	NR
11	Benefici e danni considerati nella formulazione della raccomandazione	√	NR	√	√	NA
12	Link espliciti tra raccomandazioni ed evidenza a supporto	√	NR	√	√	NA
13	LG riviste da esperti esterni prima della pubblicazione	√	NR	NR	√	NR
14	Procedure di aggiornamento continuo	√	√	√	√	√
15	Raccomandazioni specifiche e non ambigue	√	√	√	√	NA
16	Opzioni differenti per il trattamento della condizione in oggetto prese in considerazione	√	√	√	√	NA
17	Raccomandazioni chiave facilmente identificabili	√	√	√	√	NA
18	Descrizione della facilità/difficoltà di implementazione della LG	NR	NR	NR	√	NR
19	Esplicitazione di suggerimenti o strumenti per portare le LG dalla ricerca alla pratica	NR	NR	√	√	NR
20	Considerazione dei potenziali costi di applicazione delle LG	NR	NR	NR	√	NR
21	Criteri di audit e monitoraggio della diffusione e utilizzo della LG	√	NR	√	√	NR
22	Opinione dei finanziatori non influenza il contenuto delle LG	√	NR	NR	NR	NR
23	Conflitto di interesse registrato e disponibile	√	√	√	√	√

<sup>&</sup>solo per alcune LG (manca il paziente)

NR: non riportato; NA: non accessibile

#### 4. BIBLIOGRAFIA

- Schünemann HJ, Fretheim A, Oxman AD; WHO Advisory Committee on Health Research. Improving the use of research evidence in guideline development: 1. Guidelines for guidelines. Health Res Policy Syst. 2006 Nov 21; 4:13.
- Haynes BR. Physicians' and patients' choices in evidence based practice. BMJ 2002; 324:1350.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Jaeschke R, Helfand M, Liberati A, Vist GE, Schünemann HJ; GRADE Working Group. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. BMJ. 2008 May24; 336(7654):1170-3. doi: 10.1136/bmj.39504.506319.80. Review.
- Brunetti M, Shemilt I, Pregno S, Vale L, Oxman AD, Lord J, Sisk J, Ruiz F, Hill S, Guyatt GH, Jaeschke R, Helfand M, Harbour R, Davoli M, Amato L, Liberati A, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 10. Considering resource use and rating the quality of economic evidence. J Clin Epidemiol. 2013 Feb; 66(2):140-50. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.04.012. Epub 2012 Aug 3.

# METODOLOGIA APPLICATA ALLE LINEE GUIDA AIOM

*Michela Cinquini, Ivan Moschetti, Giovanni Pappagallo*

## 1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

Il manuale operativo ha la finalità di supportare i Gruppi di Lavoro (WG) nella stesura delle Linee Guida (LG) al fine di allinearne i contenuti, la valutazione delle evidenze scientifiche, la formulazione delle raccomandazioni e degli altri contenuti ritenuti essenziali, compreso l'editing.

Recentemente SIGN (Scottish Intercollegiate Guideline Network) ha adottato gli elementi del GRADE (Grading Recommendations Assessment Development and Evaluation) Working Group per la valutazione delle evidenze. Una indicazione di questo tipo non può far altro che rinforzare il nostro approccio alla produzione di raccomandazioni per la pratica clinica, poiché l'integrazione tra i due sistemi è sempre stata la proposta di questo gruppo metodologico.

Proprio per questo motivo, dal 2016 AIOM ha deciso di abbandonare la valutazione delle evidenze secondo SIGN per concentrarsi su GRADE e affrontare poco alla volta tutti i quesiti clinici rilevanti con quest'ultimo sostituendolo gradualmente a SIGN.

Il documento è suddiviso in due parti: la prima relativa alla metodologia scientifica e la seconda relativa alle istruzioni per l'editing.

## 2. METODOLOGIA SCIENTIFICA

### 2.1. Formulazione del Quesito Clinico

Per la definizione precisa del campo di applicazione è fondamentale una corretta formulazione del quesito che, tendenzialmente, non dovrebbe essere generica ("qual è il ruolo di X nel trattamento della patologia Y"), bensì aderente al PIC(O) ovvero Pazienti, Intervento, Confronto, e (Outcome). Outcome è messo tra parentesi poiché non è sempre spendibile direttamente nel quesito, spesso infatti gli outcome di interesse sono multipli e non risulterebbe intellegibile inserirne una lista al termine del quesito.

Esempio di quesito PIC(O):

- **Nei pazienti con** (*menzionare le specifiche caratteristiche di malattia, stadio, ecc.*)
- **il trattamento con** (*descrivere l'intervento terapeutico oggetto del quesito*)
- **è suscettibile di impiego in alternativa a** (*descrivere il trattamento altrimenti considerato in alternativa all'intervento in esame*)?
- **(con riferimento agli outcome di beneficio e di danno)** (*elencare i parametri clinico-laboratoristici – misure di effetto, outcome – ritenuti essenziali per la proposta terapeutica*)

Come sopra descritto gli outcome possono essere declinati di seguito al quesito.

La fase di individuazione degli outcome pertinenti al quesito clinico dovrebbe idealmente coinvolgere l'intero gruppo di esperti e non (membri del panel di esperti - MPE) che sono chiamati a formulare la raccomandazione. In questa fase devono essere individuati sia outcome positivi ("benefici") che negativi ("danni").

Nel metodo GRADE, una volta scelti, gli outcome verranno classificati in termini di rilevanza:

- *importanti ed essenziali (indicati come "critici per poter prendere una decisione clinica")*
- *importanti ma non essenziali*
- *non importanti.*

Tale metodo suggerisce di effettuare la valutazione della rilevanza degli outcome mediante votazione individuale dei MPE, utilizzando una scala a 9 punti e assegnando l'outcome a una delle tre categorie sopra descritte sulla base del punteggio mediano ottenuto. In base alla categoria nella quale sono stati classificati, gli outcome saranno o meno considerati nella tabella sinottica delle evidenze e successivamente nella formulazione della raccomandazione, secondo i criteri riportati nella **Tab. 1**.

<b>Rating (mediana del voto)</b>	<b>Importanza</b>	<b>Incluso in</b>
7 8 9	<i>outcome</i> importanti ed essenziali	tabelle sulla qualità delle prove: SÌ raccomandazione: SÌ
4 5 6	<i>outcome</i> importanti ma non essenziali	tabelle sulla qualità delle prove: SÌ raccomandazione: NO
1 2 3	<i>outcome</i> non importanti	tabelle sulla qualità delle prove: NO raccomandazione: NO

Tab. 1: Classificazione degli outcome

## 2.2. Selezione della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche

### La strategia di ricerca

I MPE che sono chiamati a formulare la raccomandazione dovrebbero avere a disposizione le migliori informazioni disponibili nella letteratura scientifica.

A tal fine, si rende necessario effettuare ricerche sistematiche mirate con lo scopo di individuare tutti gli studi disponibili che hanno affrontato il quesito.

Lo sviluppo di una strategia di ricerca sensibile, riproducibile e che dia risultati gestibili necessita di figure formate *ad hoc*, i bibliometristi.

Una volta ottenuti gli articoli individuati dalla strategia di ricerca il panel deve selezionare le evidenze migliori. Se non ci sono revisioni sistematiche di studi clinici randomizzati (RCTs) pertinenti il quesito si passerà agli studi singoli o alle revisioni sistematiche (RS) di studi osservazionali ecc., seguendo in sintesi la nota piramide delle evidenze.

In media, è relativamente più semplice individuare risultati solidi per outcome di efficacia (overall survival, progression-free survival, ecc.), mentre è meno comune trovare studi adeguatamente dimensionati e con follow-up sufficiente per gli outcome di danno, soprattutto nel lungo periodo. Un suggerimento può essere quello di cercare gli esiti negativi in studi osservazionali o serie di casi o case report, ecc. che possono essere disponibili anche per malattie diverse da quella considerata ma legati al trattamento.

La strategia di ricerca viene esplicitata, disponibile (in appendice) a quanti interessati a visionarla e al limite a rilanciarla in futuro nell'ottica di eventuali aggiornamenti. La presenza (e la tracciabilità) di una strategia di ricerca sviluppata specificamente per un quesito o pluri-quesito è un elemento di qualità di una raccomandazione ed è requisito previsto dagli strumenti internazionali (checklist) che misurano la validità di una LG.

Durante il processo di produzione di raccomandazioni, viene quindi effettuata una ricerca bibliografica (esaustiva, sensibile e riproducibile) delle fonti su diversi database medico-scientifici (PubMed, Embase, CENTRAL e database area-specifici).

L'interrogazione di ogni database segue regole specifiche per ciascuno di essi.

In PubMed, ad esempio, le parole chiave vengono cercate prima attraverso il dizionario MESH e poi in “ricerca libera” (utilizzando l’operatore booleano OR per aumentare la sensibilità), avvalendosi dei diversi strumenti messi a disposizione dal database tra cui i filtri per limitare la ricerca (fasce di età, tipo di disegno di studio, tipologia di soggetti inclusi, ecc.) (vedi Manuale Strategie di ricerca).

### 2.3. Valutazione critica della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche

#### 2.3.1. La descrizione degli studi per esteso

È auspicabile che ogni studio considerato, essenziale per il supporto a una raccomandazione, venga descritto nel testo in maniera sintetica ma esaustiva.

È consigliato iniziare riportando i risultati principali (effetto netto in misura sia relativa sia assoluta, relativamente ai benefici e ai danni osservati).<sup>1</sup> Si suggerisce di proseguire descrivendo la metodologia e soprattutto le problematiche relative alla conduzione dello studio valutando in sequenza i possibili bias. Occorre tener presente che ogni errore sistematico (bias) individuato andrebbe in qualche modo relazionato alla sua ripercussione sul risultato, in quanto non tutti i bias contribuiscono in egual misura a rendere i risultati più o meno credibili/affidabili.

Al termine della descrizione dello studio, nel testo e solo per i quesiti vecchi (con valutazione SIGN), rimarrà il livello di evidenza (1,2,3,4) corredato dal rischio di bias (++,+,-) e indicato se il **RISCHIO** dello studio è sufficientemente vicino/sovrapponibile o distante rispetto al PICO del quesito di interesse.

Una raccomandazione può essere integrata da commenti e può essere suddivisa in sotto-raccomandazioni dove è possibile specificare meglio altre caratteristiche salienti del paziente, setting, modalità di somministrazione, dose, tempi, monitoraggio effetti collaterali specifici, etc. Ovvero tutto quello che può aiutare il clinico a proporre l’intervento (farmacologico, chirurgico, ecc.).

Uno degli obiettivi più importanti delle LG /raccomandazioni è il trasferimento “locale”, ossia a livello nazionale o regionale delle evidenze prodotte “around the world”.

Da ricordare quando si legge una raccomandazione la cui evidenza è stata valutata con SIGN:

- se le evidenze non provengono da RCT o meta-analisi con basso rischio di bias (1++), oppure da studi epidemiologici osservazionali con basso rischio di bias (2++) nella descrizione dello studio dovrebbero essere riportate le considerazioni metodologiche principali che hanno portato all’abbassamento della qualità delle evidenze ovvero a 1+ o 2+.
- i livelli di evidenza si riferiscono a uno studio specifico, non a gruppi di studi. Di conseguenza, ogni studio descritto e ritenuto rilevante per la raccomandazione ha il livello di evidenza specificato nel testo.
- le stesse referenze essenziali sono riportate nel box dove viene riportata la raccomandazione corredata dalla sua forza.

**Importante:** indipendentemente dal disegno di studio (indicato da: 1 o 2), se il livello di qualità risulta negativo (–) **non sarà prodotta alcuna raccomandazione, anche nel caso questa fosse negativa** (es: *l’intervento non deve/non dovrebbe essere somministrato*), poiché con il segno (–) si intendono “risultati non affidabili”. In altre parole, lo studio è ad alto rischio di bias, quindi i risultati non sono attendibili sia in senso positivo sia negativo, l’incertezza è totale, studi successivi sullo stesso argomento potrebbero confermare o ribaltare completamente risultato e dimensione.

---

<sup>1</sup> Descrizione sintetica dei risultati in termini relativi (HR, RR, OR) o assoluti (RD, NNT o mesi guadagnati, ecc.). Se disponibile, riportare la lunghezza del follow-up.

### 2.3.2. Qualità dell'evidenza (SIGN) – da considerare solo per la lettura delle raccomandazioni prodotte fino al 2015

Nell'approccio SIGN, la qualità delle evidenze (singoli studi /revisioni sistematiche / meta-analisi, ecc.) a sostegno della raccomandazione veniva valutata tenendo conto sia del disegno dello studio (Fig. 1) sia di come esso è stato condotto: la minore o maggiore entità del rischio di *bias* associabile a uno studio è indicata rispettivamente con le notazioni (++) (*rischio molto basso*), (+) (*rischio basso*) (-), (*rischio elevato*). Il **Livello di Evidenza SIGN** (Tab.2) viene riportato nel testo al termine della descrizione di ciascuno studio ritenuto rilevante e essenziale a sostegno o contro l'esecuzione di uno specifico intervento.

I livelli di evidenza dovranno essere precisati solo per le evidenze (studi) descritti e che sono essenziali per la raccomandazione clinica e che quindi contribuiscono a formare il giudizio della Qualità Globale delle Evidenze SIGN.

La **Qualità Globale delle Evidenze SIGN** (Tab. 3) viene quindi riportata con lettere (A, B, C, D) e corrisponde a un giudizio sintetico dei singoli studi, unitamente all'indicazione sulla diretta applicabilità delle evidenze sulla popolazione target della raccomandazione.

Ogni lettera indica in sintesi la **"fiducia"** nell'intero corpo delle evidenze valutate che sostengono la raccomandazione; **NON** riflettono sempre l'importanza clinica della raccomandazione e **NON** sono sinonimo della forza della raccomandazione clinica.

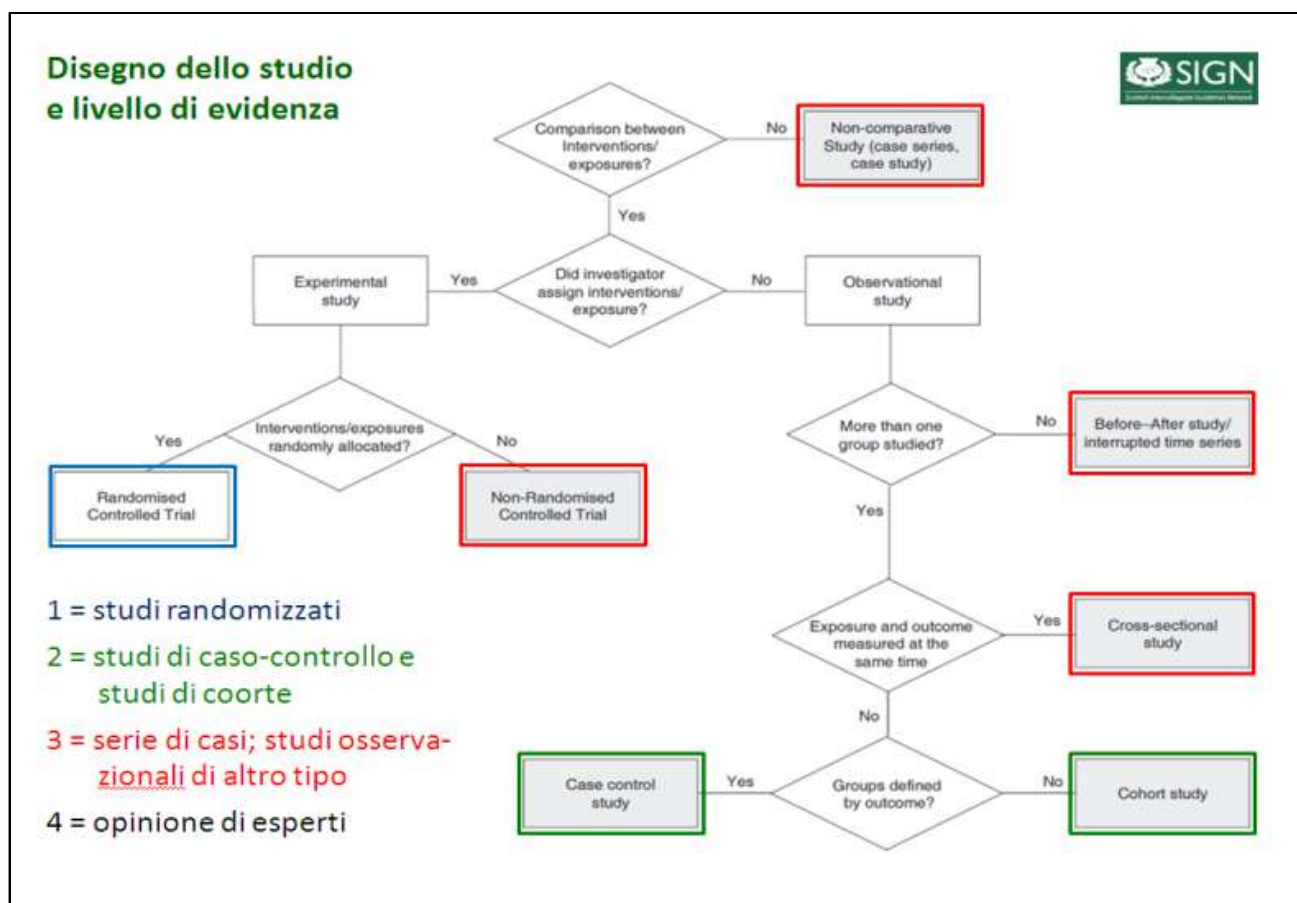


Fig. 1

Tab. 2: Livelli di Evidenza SIGN

1	Revisioni sistematiche e meta-analisi di RCT o singoli RCT
1 ++	Rischio di bias molto basso.
1 +	Rischio di bias basso.
1 -	Rischio di bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili.
2	Revisioni sistematiche e meta-analisi di studi epidemiologici di caso/controllo o di coorte o singoli studi di caso/controllo o di coorte.
2 ++	Rischio di bias molto basso, probabilità molto bassa di fattori confondenti, elevata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 +	Rischio di bias basso, bassa probabilità presenza fattori di confondimento, moderata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 -	Rischio di bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili, esiste un elevato rischio che la relazione intervento/effetto non sia causale.
3	Disegni di studio non analitici come report di casi e serie di casi.
4	Expert opinion.

Tab. 3: Qualità Globale delle Evidenze SIGN -fiducia espressa verso il corpo delle evidenze

<b>A</b>	Almeno una meta-analisi o revisione sistematica o RCT valutato 1++ e direttamente applicabile alla popolazione target <i>oppure</i>
	Il corpo delle evidenze disponibili consiste principalmente in studi valutati 1+ direttamente applicabili alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto
<b>B</b>	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2++ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 1++ o 1+
<b>C</b>	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2+ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2++
<b>D</b>	Evidenze di livello 3 o 4
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2+

### 2.3.2.1. Considerazioni sulla “estrapolazione delle evidenze”

Si fa qui riferimento alla trasferibilità dei risultati dallo studio alla popolazione a cui è destinata la raccomandazione. Non sono quindi direttamente trasferibili evidenze con le caratteristiche riportate di seguito:

- a. studi eseguiti su pazienti in prima linea -> raccomandazioni prodotte per la II linea;
- b. studi eseguiti in setting diversi da quelli dove sarà applicata la raccomandazione;
- c. popolazione selezionata in base alla positività all'istochimica anziché su esami di analisi molecolare sul tessuto, ecc.;

- d. differenze nei dosaggi tra lo studio e la pratica clinica;
- e. differenze di etnia;
- f. ecc.

Anche nel caso di un'evidenza 1 (studio randomizzato) senza evidenza di bias rilevanti (\*\*), nel caso la popolazione oggetto dello studio non sia sovrapponibile a quella oggetto del quesito clinico, la qualità globale dell'evidenza passerà da **A**<sup>2</sup> a **B**<sup>3</sup>.

## Qualità dell'evidenza GRADE

Il GRADE prevede una valutazione della qualità delle evidenze per ogni outcome scelto dal panel come critico o importante. Il sistema inoltre nasce per dare una visione di insieme delle evidenze disponibili (body of evidence), privilegiando le sintesi esaustive e sistematiche della letteratura per rispondere a una singola domanda come le revisioni sistematiche. Le dimensioni che influenzano la qualità del singolo outcome sono riportate di seguito:

- ✓ **Study design** - *errori nella pianificazione e conduzione dello studio*: sono fattori legati strettamente al modo con il quale lo studio è stato condotto e la probabilità che eventuali errori fatti in corso di studio abbiano potuto determinare *bias* nelle stime di efficacia o di occorrenza di effetti avversi; per gli studi randomizzati i principali limiti di questo tipo sono:
  - truffe, errori o insufficiente attenzione alla assegnazione in cieco al braccio di trattamento o di controllo (*allocation concealment*). La lista di distribuzione dei pazienti (allocazione) ai diversi trattamenti deve essere nascosta (*concealed*) bene e il metodo con cui è stata generata la lista casuale di allocazione deve essere adeguato (*selection bias*).
  - mancanza o problemi nella effettiva realizzazione della cecità, specie per outcome soggettivi (*detection bias*, in casi rari *performance bias*)
  - perdita al follow-up di una quota importante di pazienti originariamente inclusi negli studi o perdite al follow-up asimmetriche nei due gruppi (*attrition bias*)
    - esclusione dall'analisi dei soggetti/pazienti persi al follow-up in diversi momenti dello studio (violazione del principio della *intention to treat*)
  - interruzioni precoci degli studi a seguito di un eccesso di efficacia o tossicità secondo modalità non previste dal protocollo
    - altri bias outcome specifici: *crossover*.
  - *selective outcome reporting bias*. Probabilità che un outcome sia pubblicato rispetto a un altro dovuta al fatto che il risultato sia positivo (statisticamente significativo). Avere a disposizione il protocollo dello studio può servire da verifica.
- ✓ **Precision** – valuta la *precisione delle stime*:
  - i risultati sono imprecisi quando gli studi includono pochi pazienti e/o si verificano pochi eventi producendo così limiti di confidenza della stima della misura di effetto ampi che possono essere compatibili con conclusioni cliniche di segno opposto;
  - nel caso in cui la frequenza dell'evento sia molto bassa, con ampi intervalli di confidenza della stima relativa di effetto e stretti intervalli di confidenza della stima assoluta di effetto, è possibile non abbassare il livello di qualità della prova.
- ✓ **Directness** – valuta la *diretta applicabilità delle evidenze (P.I.C.O.)*
  - popolazione, intervento, controllo o outcome indiretti: il quesito per il quale si intende porre la raccomandazione si riferisce a una popolazione, intervento, controllo o outcome diversi da quelli per i quali sono disponibili prove di efficacia in letteratura;
  - confronto indiretto: quando non sono disponibili studi che confrontano direttamente l'intervento A con l'intervento B ma solo studi che confrontano A con C e B con C; questi studi permettono un confronto solo indiretto di A con B e quindi la qualità della prova sarà giudicata inferiore:

<sup>2</sup> RCT senza evidenza di rischi di bias, i cui risultati sono direttamente applicabili alla popolazione per cui è prodotta la raccomandazione.

<sup>3</sup> RCT senza evidenza di rischi di bias, ma con incertezza rispetto alla trasferibilità dei risultati alla popolazione per cui è prodotta la raccomandazione.

- **NB** la definizione compiuta del quesito clinico con le dimensioni PICO è molto utile per valutare la trasferibilità più o meno diretta delle prove disponibili; infatti, la *indirectness* dei risultati dipende in larga misura dalla distanza tra gli studi disponibili e il quesito al quale si vuole rispondere.
  - Se infatti si affrontano, all'interno della stessa raccomandazione, quesiti che riguardano sottogruppi, il giudizio sulla *indirectness* potrebbe cambiare in funzione di una maggiore o minore focalizzazione del PICO.
- ✓ **Consistency** – valuta la coerenza dei risultati tra studi differenti eseguiti con il medesimo obiettivo: questo criterio si applica solamente all'insieme della letteratura disponibile e non al singolo studio; si manifesta come una eterogeneità delle stime di effetto tra gli studi che non trova spiegazione logica (diversità nel tipo di intervento o nella composizione delle popolazioni studiate) e che quindi aumenta l'incertezza sulla reale entità dell'effetto dell'intervento (si applica solo nella valutazione di una revisione sistematica).
- ✓ **Publication bias** – valuta la presenza di **pubblicazione selettiva dei dati**: tendenza secondo cui gli studi pubblicati differiscono sistematicamente dagli studi non pubblicati, i quali è più probabile che riportino risultati statisticamente non significativi o negativi.
1. Si suggerisce di considerare e discutere esplicitamente questa possibilità e di esaminare, caso per caso, se in presenza di forte sospetto di tale bias sia opportuno procedere o meno a un *downgrading* della qualità.

Con il metodo GRADE la qualità delle prove viene considerata separatamente per ciascun outcome classificato almeno come "importante", costruendo tabelle sintetiche dette "*evidence profile o evidence table o ToEs*) che riportano per singolo outcome la qualità delle prove e la sintesi quantitativa degli effetti.

A seconda del disegno di studio considerato la qualità dell'evidenza parte da un certo livello (alta per RCT, molto bassa per studi osservazionali).

Nella **Tab. 4** sono presentati i criteri per l'aumento (*upgrading*) o la diminuzione (*downgrading*) del giudizio di qualità (alta, moderata, bassa, molto bassa) delle prove, il cui significato, comprensivo delle conseguenze interpretative, è sintetizzato nella **Tab. 5**.

Tab. 4: Criteri per l'aumento o la diminuzione del giudizio sulla qualità delle prove

Tipo di prove	Studio controllato e randomizzato = alta Studio osservazionale = bassa Qualsiasi altro tipo di informazione = molto basso
<b>A.</b> Diminuzione della categoria di attribuzione (es. da "alta" a "moderata")	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Limiti gravi (-1 livello) o molto gravi (-2 livelli) nella qualità di conduzione dello studio</li> <li>2. Incoerenza nei risultati tra studi diversi sullo stesso quesito (-1 o -2 livelli)</li> <li>3. Alcune (-1 livello) o importanti (-2 livelli) incertezze circa la diretta trasferibilità dei risultati (<i>directness</i>)</li> <li>4. Imprecisione o dati insufficienti (<i>sparse data</i>) (-1 o -2 livelli)</li> <li>5. Possibilità di pubblicazione selettiva dei dati (<i>publication e reporting bias</i>) (-1 o -2 livelli)</li> </ol>
<b>B.</b> Aumento della categoria di attribuzione (es. da "bassa" a "moderata")	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Associazione intervento-<i>outcome</i> forte, ovvero con rischio relativo &gt;2 (&lt;0,5), sulla base di prove concordanti provenienti da due o più studi osservazionali, senza alcun fattore di confondimento plausibile (+1 livello)</li> <li>2. Associazione intervento-<i>outcome</i> molto forte, ovvero con rischio relativo &gt;5 (&lt;0,2) (+2 livelli)</li> <li>3. Presenza di un gradiente dose-risposta (+1 livello)</li> <li>4. Tutti i possibili fattori di confondimento che avrebbero potuto alterare le stime di effetto avrebbero ridotto l'effetto che si osserva (+1 livello)</li> </ol>



Tab. 5: Significato e conseguenze dei diversi livelli di qualità delle prove

<b>Livello certezza</b>	<b>Significato</b>	<b>Conseguenza</b>
Alta	Alto grado di confidenza nei risultati	È molto probabile che l'effetto vero del trattamento sia simile a quello stimato
Moderata	Discreto grado di confidenza nei risultati	È probabile che l'effetto vero del trattamento sia simile a quello stimato ma vi è la possibilità che l'effetto sia differente
Bassa	I risultati sono poco credibili	La fiducia nella stima dell'effetto è limitata: l'effetto vero potrebbe essere sostanzialmente differente da quello stimato
Molto bassa	I dati esaminati sono totalmente inaffidabili	La fiducia nella stima dell'effetto è molto limitata: è probabile che l'effetto vero sia sostanzialmente differente da quello stimato

A seguire la graduazione della qualità per i singoli outcome importanti si deve formulare il giudizio complessivo di qualità. Il metodo GRADE suggerisce di procedere considerando soltanto gli outcome essenziali (critici) per la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico. Se la qualità è diversa fra i singoli outcome essenziali, il metodo suggerisce la seguente linea di comportamento:

- ✓ se i risultati vanno in direzioni opposte (es. il trattamento oggetto della raccomandazione è di qualità migliore in termini di efficacia ma peggiore per quanto riguarda gli effetti indesiderati), la qualità globale viene attribuita basandosi sulla valutazione peggiore ossia assumendo come più rappresentativo l'outcome critico (essenziale per la proposta clinica) che ha ottenuto la più bassa valutazione di qualità;
- ✓ se i risultati vanno nella stessa direzione per tutti gli outcome (beneficio o danno), viene assunta come qualità globale delle prove la qualità dell'outcome essenziale che da solo basterebbe per formulare compiutamente la raccomandazione. [G. Guyatt et al. / Journal of Clinical Epidemiology 66 (2013) 151e157]

### 2.3.3. Bilancio tra benefici e danni

La direzione della raccomandazione a favore o contro l'uso di un determinato intervento/farmaco/trattamento/comportamento, ecc. si dovrebbe basare sul bilancio tra gli effetti positivi (esiti benefici) e negativi (effetti dannosi) di tale intervento. La decisione sul bilancio tra effetti positivi e effetti negativi deve tenere conto del numero e del peso dei singoli fattori. Il peso di ciascun effetto positivo o negativo è inoltre influenzato dai seguenti elementi:

- ✓ importanza degli outcome: sebbene solo gli outcome essenziali siano considerati nel processo che porta a formulare la raccomandazione, non è detto che tutti abbiano lo stesso peso. In altre parole, anche all'interno della categoria di outcome essenziali, potrebbe essere utile definire una gerarchia tale da influenzare la proposta terapeutica;
- ✓ rischio di base degli eventi che l'intervento oggetto della raccomandazione dovrebbe essere in grado di ridurre; in generale maggiore è il rischio di base, maggiore è la probabilità che l'intervento considerato dalla raccomandazione abbia un impatto rilevante;
- ✓ entità dell'effetto relativa e assoluta (rilevanza clinico-epidemiologica): in presenza di studi di buona qualità che documentano effetti positivi ampi e rilevanti sul piano clinico o un chiaro prevalere di effetti negativi su quelli positivi, si arriverà più facilmente alla formulazione di raccomandazioni "forti" (a favore o contro l'uso dell'intervento, rispettivamente).

La definizione del rapporto beneficio/danno viene effettuata dal panel mediante votazione formale sulle seguenti alternative:

- ✓ favorevole
- ✓ incerto (a favore o a sfavore dell'intervento)
- ✓ sfavorevole.

### 2.3.4. Evidence to Decision Framework (EtD)

Attraverso lo sviluppo dell'EtD framework verranno sintetizzate e riportate le prove rispetto alla priorità del problema, entità degli effetti desiderabili ed indesiderabili, certezza nelle prove, valori e preferenze dei pazienti, bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili, risorse economiche, accettabilità, equità e fattibilità degli interventi a confronto.

Scopo principale dell'EtD è quello di informare in modo strutturato e trasparente i panel a prendere delle decisioni e a formulare le raccomandazioni finali.

## 3. Raccomandazioni cliniche<sup>4</sup>

Esprimono l'importanza clinica di un intervento, e dovrebbero quindi essere formulate sulla base del P.I.C.O. del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome). La forza della raccomandazione viene graduata, in base all'importanza clinica, su 4 livelli (**Tab. 6**):

Tab. 6: Tipi di raccomandazione clinica

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
<b>Forte a favore</b>	“Nei pazienti con ( <i>criteri di selezione</i> ) l'intervento xxx <b>dovrebbe</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L'intervento in esame dovrebbe essere considerato tra le opzioni di prima scelta terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
<b>Condizionata a favore</b>	“Nei pazienti con ( <i>criteri di selezione</i> ) l'intervento xxx <b>può</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica	L'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni), molto utile una discussione approfondita con il pz allo scopo di chiarire al meglio i valori espressi o meno dalla persona oggetto del trattamento
<b>Condizionata a sfavore</b>	“Nei pazienti con ( <i>criteri di selezione</i> ) l'intervento xxx <b>non dovrebbe</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica	L'intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)
<b>Forte a sfavore</b>	“Nei pazienti con ( <i>criteri di selezione</i> ) l'intervento xxx <b>non deve</b> essere preso in considerazione	L'intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza affidabile che i danni sono prevalenti sui benefici)

La forza della raccomandazione riflette la misura in cui si ritiene che, nella popolazione specifica del quesito clinico, gli effetti benefici derivanti dal seguire la raccomandazione superino gli effetti indesiderati (o viceversa per le raccomandazioni negative).

<sup>4</sup> A inizio capitolo sarebbe auspicabile che ogni LG inserisca un paragrafo contenente le raccomandazioni chiave.

- ✓ Quando si decide per una raccomandazione “forte” si deve essere certi dei fattori che influenzano la forza della raccomandazione.
  - una raccomandazione “forte” dovrebbe essere riservata a situazioni nelle quali si è molto convinti che la maggioranza dei soggetti che ricevono l’intervento oggetto della raccomandazione ottengono un beneficio.
- ✓ Quando esiste incertezza sul rapporto beneficio/danno, o quando le informazioni rilevanti che influenzano la forza della raccomandazione non sono disponibili o non sono chiare, si dovrebbe optare per una raccomandazione “condizionata”.
  - le raccomandazioni “condizionate” sono quelle per cui gli effetti benefici probabilmente prevalgono sugli effetti dannosi (o viceversa per le raccomandazioni a sfavore) ma c’è ancora una non trascurabile incertezza.
  - una raccomandazione “condizionata” può implicare che si debba valutare attentamente in quali condizioni o a quali pazienti proporre il trattamento, essendo ancora almeno in parte incerto il bilancio beneficio/danno. In presenza di una raccomandazione condizionata, si devono cioè considerare attentamente le condizioni specifiche del paziente e del contesto assistenziale, così come le preferenze e i valori individuali espressi dal malato.

### **3.1. Tabelle sinottiche raccomandazioni cliniche**

Le raccomandazioni vengono presentate in tabelle. Nel caso le evidenze a supporto rimangano valutate secondo criteri SIGN, lo sfondo della riga d’intestazione della tabella è verde **(Tab. 7)**.

Nel caso di evidenze a supporto di raccomandazioni nuove o precedentemente valutate con il metodo SIGN, ma che richiedono degli aggiornamenti, dal 2016 le evidenze a supporto vengono valutate secondo le dimensioni suggerite dal GRADE, senza effettuare tutto il processo formale GRADE (strategia di ricerca, votazioni sull’importanza degli outcome, bilancio beneficio/danno e forza della raccomandazione) e lo sfondo della riga d’intestazione della tabella diverrà arancione **(Tab. 8)**.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia, la somministrazione di FANS e paracetamolo può essere presa in considerazione, per periodi limitati e con attenzione ai possibili effetti collaterali. (3) <sup>5</sup>	Condizionata a favore

Tab. 8: Tabella sinottica di una raccomandazione dal 2016

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
ALTA	Nei pazienti affetti da melanoma inoperabile o metastatico (stadio IIIc o IV) in presenza di mutazione BRAF V600, il trattamento con BRAF inibitore + MEK inibitore dovrebbe essere preso in considerazione.	Forte a favore

Tab. 9: Tabella sinottica di raccomandazione GRADE

<b>QUESITO xx: .....</b>
<b>RACCOMANDAZIONE:</b>
Forza della raccomandazione:
<b>Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:</b> Sono state rilevate le seguenti limitazioni: Conclusioni per motivare il bilancio beneficio/danno:
<b>Implicazioni per le ricerche future:</b>
<b>Certezza delle prove</b> La certezza delle prove è stata giudicata ..... per i seguenti motivi:
<b>Certezza globale delle prove: .....</b>
<b>COI:</b>

<sup>5</sup> A fianco di ogni raccomandazione è utile inserire la o le referenze che sottendono a tale raccomandazione.

### 3.2. GRADE-Adolopment

Qualora esistano già in letteratura Linee Guida di alta qualità rispondenti ai quesiti PICO di interesse per il Panel e sulla base di requisiti di credibilità, stato di aggiornamento, accettabilità e applicabilità al contesto culturale e organizzativo, ogni Panel può decidere se accettare o modificare intere LG o soltanto specifiche raccomandazioni. Come citato nel Manuale Metodologico dell'Istituto Superiore di Sanità (al quale si rimanda <https://snlg.iss.it/?p=176>) e dall'estensione del metodo GRADE (GRADE-ADOLPMENT <http://www.gradeworkinggroup.org>) "Dopo aver valutato la corrispondenza tra quesiti e raccomandazioni disponibili o evidenze emerse da RS si procede con il completamento o la rivalutazione dei giudizi derivati dall'applicazione del GRADE Evidence-to-Decision (EtD) framework. Se la raccomandazione è simile a quella di riferimento la si adotta, altrimenti la si adatta al contesto. L'adozione o l'adattamento di una raccomandazione richiedono spesso aggiornamenti di Revisioni Sistematiche esistenti. Se non sono disponibili evidenze o raccomandazioni, viene sviluppata una nuova raccomandazione, sempre applicando il GRADE EtD framework."

## 4. SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA

Il 7 maggio 2018 l'Istituto Superiore di sanità ha presentato il nuovo Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG), che diventa l'unico punto di accesso per cittadini e operatori sanitari a linee guida di pratica clinica validate dall'Istituto, come previsto dalla Legge 24/2017 sulla responsabilità professionale.

Come riportato nella pagina ufficiale del nuovo SNLG (<https://snlg.iss.it/>) potranno essere inserite Linee Guida che rispettano gli standard metodologici e di stesura.

Il **Centro Nazionale per l'Eccellenza clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure (CNEC)** sarà il "garante metodologico e indipendente per la valutazione di LG prodotte da terzi e per la produzione di LG di buona qualità, informate dalle migliori evidenze disponibili e rispondenti ai bisogni di salute del Paese sulla base di criteri di rilevanza e impatto clinico, economico e sociale."

Gli standard metodologici a cui si fa riferimento sono:

- ✓ Per il reporting: AGREE reporting scaricabile in italiano al seguente link: <https://www.evidence.it/articoli/pdf/e1000146.pdf>
- ✓ Per la qualità metodologica: AGREE II scaricabile in italiano al seguente link: [https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE\\_II\\_Italian.pdf](https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE_II_Italian.pdf)

L'Istituto Superiore di Sanità ha inoltre prodotto un suo manuale metodologico dove vengono riportate gli elementi di metodologia ritenuti fondamentali per far sì che la Linea Guida venga accettata e rientri nel nuovo SNLG.

In particolare, il CNEC, dopo aver valutato in un primo step il reporting della Linea Guida, passerà alla valutazione metodologica della stessa. Solo le Linee Guida che otterranno globalmente un punteggio  $\geq 70\%$  dello strumento AGREE II e un punteggio  $\geq 0\%$  nelle dimensioni 3 (rigore metodologico) e 6 (indipendenza editoriale) potranno essere accettate.

## 5. CRITICAL APPRAISAL

Di seguito vengono riportati nelle **Tab. 10** e **Tab. 11** gli elementi principali che potenzialmente possono influenzare la qualità dei disegni degli studi RCT e osservazionali, rispettivamente. Nella seconda colonna sono riportate le sezioni specifiche dei lavori scientifici dove cercare le informazioni.

Tab. 10: Critical appraisal RCT/Revisioni sistematiche (meta-analisi)

<b>RECLUTAMENTO:</b> rappresentatività dei pazienti	
I soggetti inclusi sono rappresentativi della popolazione target (popolazione a cui si riferisce la raccomandazione)?	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi
<b>ALLOCAZIONE:</b> allocazione dei pazienti ai gruppi di trattamento	
È presente la descrizione di come è stata generata la sequenza di randomizzazione? Viene dichiarato come la sequenza di randomizzazione è stata nascosta? La randomizzazione ha prodotto 2 gruppi bilanciati?	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi (prime due)  Cercare nella tabella delle caratteristiche al baseline tra i gruppi o nei risultati.
<b>CONDUZIONE DELLO STUDIO:</b> durante lo svolgimento dello studio i co-interventi sono stati uguali nei 2 o più gruppi?	
Descrivere se sono emerse differenze nei protocolli seguiti dai 2 gruppi escluso ovviamente l'intervento in oggetto: sbilanciamento di trattamenti addizionali, test o altre misurazioni.	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi.
<b>FOLLOW-UP:</b> lunghezza accettabile o troppo breve.	
Pazienti persi al follow-up > 20%, oppure sbilanciamento nei due gruppi. I pz sono stati analizzati nel gruppo in cui erano stati randomizzati -> analisi per intention to treat. Analisi ad interim, chiusura precoce dello studio.	Cercare le informazioni nei risultati, oppure nella flow-chart proposta dal CONSORT.
<b>MISURAZIONE DEGLI OUTCOME:</b> I pz e valutatori erano in cieco rispetto al trattamento? Le misurazioni (outcome) erano oggettive o soggettive?	
Le misure soggettive sono più a rischio di essere influenzate dall'assenza di cecità dei valutatori o dei pz.	Cercare le informazioni nei metodi. NB: In oncologia spesso non viene applicato il double/triple blind perché difficilmente fattibile (effetti collaterali specifici, chirurgia, etc.). Tuttavia, queste problematiche non devono essere una scusante per non mettere in atto tutti gli sforzi possibili per introdurre la cecità per interventi e outcome dove è possibile farlo.
<b>Elementi relativi alla valutazione delle revisioni sistematiche con o senza meta-analisi</b>	
<b>QUALITA' STUDI INCLUSI:</b> la loro validità è stata valutata correttamente?	
Gli studi inclusi dovrebbero essere stati valutati indipendentemente da due revisori, dovrebbe essere specificato il metodo con cui è stata effettuata un'analisi dei rischi di bias e nella discussione i risultati dovrebbero essere letti alla luce anche della qualità metodologica degli studi inclusi	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi per capire gli strumenti di valutazione, nella sezione dei risultati per ottenere un quadro generale (o in tabelle) della valutazione di qualità e nella sezione della discussione.
<b>SINTESI DEI RISULTATI:</b> Sono stati utilizzati metodi appropriati per la sintesi dei risultati (tabelle, forest plot..)?	
Se la revisione sistematica si conclude con una meta-analisi, i risultati dovrebbero essere presentati come un "forest plot" (figura tipica delle meta-analisi)	Cercare le informazioni nella sezione dei risultati, in particolare nelle figure
<b>ETERogeneità DEI RISULTATI:</b> I risultati degli studi sono simili tra loro?	
Idealmente, i risultati dei differenti studi inclusi	Cercare le informazioni nella sezione dei risultati, in

dovrebbero essere simili od omogenei. Se esiste eterogeneità gli autori dovrebbero specificare i metodi con cui è stata analizzata ed esplorata	particolare nelle figure (Q-test, I <sup>2</sup> ), o nel testo (analisi per sottogruppi, analisi di sensitività, meta-regressioni)
---	---

**Tab.11: Critical appraisal studi osservazionali (coorte, caso-controllo)**

STUDI DI COORTE	STUDI CASO-CONTROLLO
I soggetti inclusi sono rappresentativi della popolazione target (popolazione a cui si riferisce la raccomandazione)? Cercare le informazioni nella sezione dei metodi	
<b>RECLUTAMENTO</b>	
Confrontabilità delle popolazioni (unica differenza = fattore di rischio oggetto di studio)	I Casi e i Controlli sono ricavati da popolazioni confrontabili Medesimi criteri di esclusione per i Casi e per i Controlli
<b>MANTENIMENTO</b>	
Adeguate percentuale di soggetti accettanti / soggetti invitati	Non differenza tra la percentuale di Casi e di Controlli rispetto ai soggetti eleggibili
<b>MISURAZIONE</b>	
Affidabilità della rilevazione del fattore di rischio Standardizzazione e affidabilità nella rilevazione dell'outcome di interesse clinico (in cieco rispetto al fattore di rischio)	Standardizzazione e affidabilità nella rilevazione del fattore di esposizione (in cieco rispetto al fattore di esposizione)
<b>FOLLOW-UP</b>	
Contenimento dei drop-out	
<b>CONFONDIMENTO</b>	
Identificazione dei possibili fattori di confondimento  Fare le opportune considerazioni rispetto a come il fattore di confondimento può influire sulla dimensione e direzione dell'effetto osservato	Identificazione dei possibili fattori di confondimento  Fare le opportune considerazioni rispetto a come il fattore di confondimento può influire sulla dimensione e direzione dell'effetto osservato
<b>ASSOCIAZIONE</b>	
Probabile nesso di causalità	Probabile nesso di causalità

Per approfondimenti in merito suggeriamo di fare riferimento alle seguenti scale o checklist formali:

**AMSTAR:** A measurement tool to assess the methodological quality of **systematic reviews**, 2007 Shea et al. Si tratta di uno strumento di 11 items validati per misurare la qualità metodologica di una revisione sistematica.

**PRISMA:** Preferred Reporting Items for **Systematic Reviews and Meta-Analyses**: 2009 Moher et al. Si tratta di una checklist con 27 items nata per supportare gli autori nel reporting di una revisione sistematica ma può essere anche utilizzata come guida per fare un critical appraisal di una meta-analisi.

**CONSORT 2010:** Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group **randomised trials**, 2010 David Moher et al. Si tratta di uno strumento utile a valutare la qualità del

reporting di RCT, sono disponibili varianti di questo strumento per interventi non farmacologici e studi di non-inferiorità.

**RISK OF BIAS:** *Per la valutazione del rischio di bias in studi randomizzati e controllati.* Disponibile sul sito della Cochrane Collaboration al seguente link: <http://handbook.cochrane.org/>.

**NEWCASTLE-OTTAWA SCALE:** Per la valutazione delle evidenze derivanti da studi osservazionali (di coorte, caso-controllo, cross-sectional). Disponibile al link: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp/](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp/).

**STROBE:** Linee guida per il reporting di studi osservazionali

**STARD:** Linee guida per il reporting di studi di accuratezza diagnostica

**QUADAS-2:** Per la valutazione delle revisioni sistematiche di accuratezza diagnostica

**EQUATOR network:** Per quanto riguarda la valutazione metodologica di disegni di studio diversi da RCT/ revisioni sistematiche di RCT suggeriamo di fare riferimento al sito <http://www.equator-network.org/>. Il progetto raccoglie diversi strumenti per valutare la qualità del reporting dei diversi disegni di studio.

## 6. Voci bibliografiche

Le voci bibliografiche andranno inserite alla fine del capitolo (dopo gli algoritmi). Resta a discrezione del gruppo scegliere se numerarle in maniera progressiva (esempio: da 1 a N.) o se numerarle suddividendole per paragrafi ripartendo da 1 nella numerazione (esempio: Capitolo 1: dal n. 1 al n. 22; Capitolo 2 dal n. 1 al n. 13, ecc.).

È preferibile utilizzare il metodo “Vancouver” (quello utilizzato da Pubmed) vedi esempio riportato di seguito.

Link: <https://subjects.library.manchester.ac.uk/referencing/referencing-vancouver>

### **Esempio**

Bracarda S, Porta C, Boni C, Santoro A, Mucciarini C, Pazzola A, Cortesi E, Gasparro D, Labianca R, Di Costanzo F, Falcone A, Cinquini M, Caserta C, Paglino C, De Angelis V. Could interferon still play a role in metastatic renal cell carcinoma? A randomized study of two schedules of sorafenib plus interferon-alpha 2a (RAPSODY). Eur Urol. 2013 Feb;63(2):254-61. doi: 10.1016/j.eururo.2012.08.027. Epub 2012 Aug 23. PubMed PMID: 22964169.





## **Appendice 4: Commenti dei revisori esterni**



<b>NOME REVISORE</b>	<b>REVISIONE PROPOSTA</b>	<b>OPINIONE DEL PANEL DEGLI ESTENSORI</b>
Paolo Pedrazzoli Nicola Silvestris Claudio Farina Massimo Andreoni	a) Inserimento voci bibliografiche  b) Modifiche stilistiche ed editoriali	a) Revisione accettata  b) Revisione accettata



## **Appendice 5: Conflitti di interesse**



## **Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi**

**allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)**

Nome ANGIOLETTA

Cognome LASAGNA

Qualifica DIRIGENTE MEDICO ONCOLOGO

Ente di appartenenza FONDAZIONE IRCCS POLICLINICO SAN MATTEO PAVIA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NEGA

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NEGA

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

NEGA

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NEGA

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NEGA

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

NEGA

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NEGA

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede



Data 20/01/2025

## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....ALESSIO.....

Cognome.....CORTELLINI.....

Qualifica.....ONCOLOGO MEDICO e RICERCATORE.....

Ente di appartenenza...FONDAZIONE POLICLINICO UNIVERSITARIO CAMPUS BIO-MEDICO  
ED UNIVERSITA' CAMPUS BIO-MEDICO.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....

Consulenze ed advisory boards per MSD, OncoC4, Roche, Regeneron, BMS, Amgen, Daiichi Sankyo, Astrazeneca, Access Infinity, Ardelis Health, Alpha Sight, Capvision, Techspert.

Speakers fees per relazioni in congressi/meeting da Astrazeneca, Roche, Pierre-Fabre, MSD, SANOFI/Regeneron. Writing/attività editorial per BMS, MSD. Supporto spese di viaggio per meeting/congressi da Sanofi, MSD, Roche

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....  
.....  
.....

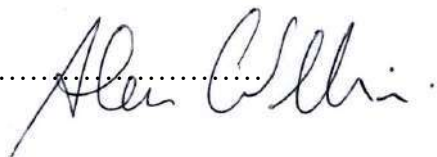
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....



Data.....20/01/2025.

**Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi**

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome: Giuseppe

Cognome Azzarello

Qualifica Direttore UOC Oncologia – Mirano / Dolo (Venezia)

Ente di appartenenza AULSS 3 Serenissima – Regione Veneto

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....  
.....  
.....



**Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:**

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....  
.....  
.....

**Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:**

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

Contratto individuale come Consulente Esterno:

- MSD Italia s.r.l. "Gestione del paziente con HNSCC R/M: dai trial clinici alla pratica quotidiana"
- GlaxoSmithKline S.p.A. "Messa a fuoco sulla vaccinazione anti Herpes Zoster"

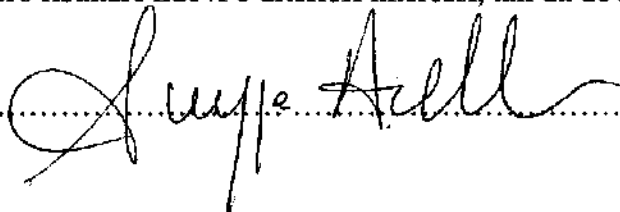
**Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:**

.....  
.....  
.....

**Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.**

**Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.**

In fede.....Data: 20.012025



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome...Fausto

Cognome Baldanti

Qualifica Professore Ordinario / Direttore SC Microbiologia e Virologia

Ente di appartenenza Università degli Studi di Pavia / Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo,  
Pavia .....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....  
.....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....  
.....  
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

Speakers in workshop e/o advisory boards organizzati da:

Takeda, MSD, Astrazeneca, Abbott, Moderna, Sanofy Pasteur, Dompè

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede... 

Data 06/09/2024

## **Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi**

**allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)**

Nome VINCENZO

Cognome BALDO

Qualifica PROFESSORE UNIVERSITARIO

Ente di appartenenza UNIVERSITA' DI PADOVA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

**NESSUNA**

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

**NESSUNA**

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

**NESSUNA**

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: **NESSUNA**

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria **NESSUNA**

.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica. **NESSUNA**

.....  
.....  
.....  
.....

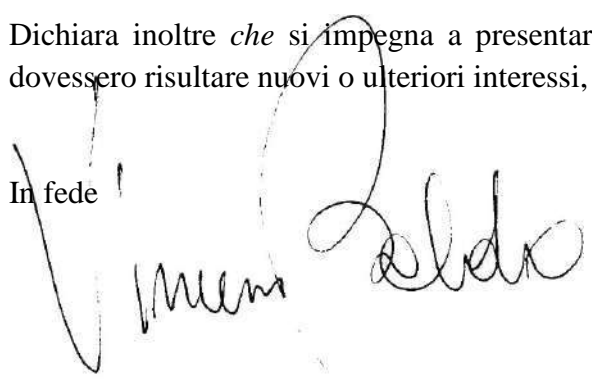
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

**Partecipazione a congressi sponsorizzati da ditte farmaceutiche che hanno coperto le spese congressuali e/o il pagamento di una fee per le presentazioni effettuate, ed è stato membro di Advisory Board**

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede



Data 19/08/2024

## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Roberto.....

Cognome...Bianco.....

Qualifica...Direttore UOC Oncologia Medica.....

Ente di appartenenza...AOU Federico II di Napoli.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....NO.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....NO.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

Advisory Board per le seguenti aziende farmaceutiche: Roche, MSD, BMS, Pfizer, Novartis, Eli Lilly, Astrazeneca.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NO

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....NO.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

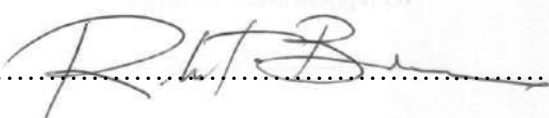
.....NO.....  
.....  
.....  
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....NO.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....  ..... Data...08/01/2024.....

## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... **DAVIDE**  
 Cognome..... **DALU**  
 Qualifica..... **ONCOLOGO - RESPONSABILE STRUTTURA SEMPLICE**  
 Ente di appartenenza..... **P.O. LUIGI SACCO - ASST FATEBENEFRAZIONI SACCO - MILANO**

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

**NO**.....  
 .....  
 .....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

**NO**.....  
 .....  
 .....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

**NO**.....  
 .....  
 .....



Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria: NO

Tipo di azione: ..... Numero di azioni: .....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NO

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

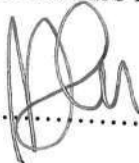
NO

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NO

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.  Data 9/01/2025

**Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi**

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... VINCENZO PISANO  
 Cognome..... DI NOIA  
 Qualifica..... DIRIGENTE MEDICO  
 Ente di appartenenza..... ISTITUTO TUMORI REGINA ELENA ROMA IRCCS

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
 .....  
 .....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
 .....  
 .....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....  
LEOPHARMA, BOEHRINGER  
 .....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria: .....

Tipo di azione: ..... Numero di azioni: .....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....  
ROCHE SPONSORIZZAZIONE PARTECIPAZIONE CONGRESSO ESTRO 2014  
.....  
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre che si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data.....

12/01/15  
Vincenzo P. M.

## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... EU SABETTA  
 Cognome..... GAMBALE  
 Qualifica..... DIRIGENTE MEDICO ONCOLOGIA  
 Ente di appartenenza..... AO PERUGIA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NO

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

NO

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: **NO**

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo: **NO**

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.


.....  
.....  
.....  
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

**NO**  
.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....  ..... Data **8/1/25**.....



**Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi**

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... **MARCELLA**  
 Cognome..... **MARLETTA**  
 Qualifica..... **CONSIGLIERE FAVO**  
 Ente di appartenenza.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
 ..... X .....  
 .....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
 ..... X .....  
 .....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

..... **CONSULENZA AI FIM DELLA FORMAZIONE** .....  
 ..... **E RICERCA SCIENTIFICA CON ABOCA** .....  
 ..... **SIRI** .....



Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

X

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

X

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

X

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

X

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede Gianni Gallo Data 7/08/2024



## **Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi**

**allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)**

Nome ALESSANDRO

Cognome PASTORINO

Qualifica MEDICO ONCOLOGO

Ente di appartenenza IRCCS OSPEDALE POLICLINICO SAN MARTINO - GENOVA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NO

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.  
Travel grant, honoraria come speaker, partecipazione ad advisory board per: AMGEN, MERCK, MSD, BMS, DAIICHI SANKYO, ASTRA ZENECA, NORDIC PHARMA, PIERRE-FABRE, BEIGENE, SERVIER, TAKEDA



Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NO

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NO

fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

NO

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NO

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede



Data 08/01/2025

## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... ALESSANDRO  
Cognome..... ROSSI  
Qualifica..... M.M.G.  
Ente di appartenenza.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);  
.....  
.....  
.....
- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.  
.....  
.....  
.....
- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.  
.....  
.....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....  
.....  
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data.....



08/01/25

## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Loredana

Cognome.....Sarmati

Qualifica.....Professore Ordinario di Malattie Infettive

Ente di appartenenza.....Università Tor Vergata, Roma

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

**Nessuna**.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

**Nessuna**.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

**Partecipazione a Advisory Board di Merck, Gilead, Abbvie, Angelini, Astra Zeneca, GSK**

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: **Nessuna**

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

**Nessuna**.....

fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

**Nessuna**.....

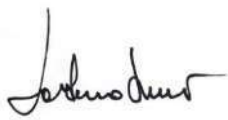
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

**Nessuna**

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede



Data 8 gennaio 2025..



## DISCLOSURE FORM

Payment or honoraria for lectures, presentations, or educational events:

Gilead Sciences

AbbVie

GSK

Support for attending meetings and/or travel:

Gilead Sciences

AbbVie

Advisory Board:

Gilead Sciences

Moderna

Astra Zeneca

Pfizer

Rome January 8, 2025

A handwritten signature in black ink that reads "Massimo Andreoni". The signature is written in a cursive, flowing style.

Prof. Massimo Andreoni

## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome Giordano

Cognome Beretta

Qualifica Direttore USC Oncologia Medica Ospedale Pescara

Ente di appartenenza Ospedale Spirito Santo ASL3 Pescara

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

nessuno

.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

nessuno

.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

relatore ad eventi ECM e non ECM Roche, GSK, Incyte, Amgen, Servier

Spese viaggio per partecipazione a congressi da Roche, Ipsen, Sanofi, Servier, Astra Zeneca

.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

nessuno

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

nessuno

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

nessuno

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

nessuno

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede  Data 20.12.2024

## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome FABRIZIO

Cognome CAPUANO

Qualifica DELEGATO REGIONALE CAMPANIA - MEMBRO COMITATO ESECUTIVO

Ente di appartenenza F.A.V.O. – E.T.S.

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

ANNO 2020 KAM per KYOWA HAKKO KIRIN LTD, relativamente alle regioni Campania e Calabria, ed ai seguenti prodotti farmaceutici: Mitomicin-C; Moventig; Sancuso; Abstral; PecFent

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

Napoli 08/01/2025

In fede

Fabrizio Capuano





### Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome... PACIO GIUSEPPINO  
Cognome... CASTIGLIA  
Qualifica... PROFESSORE ORDINARIO DI SCIENZE  
Ente di appartenenza... UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI SASSARI

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

PARTICIPAZIONE A CORSI, CONVEGNI, ADVISORY BOARD  
SPONSORIZZATI DA: ESK, SANOFI, MSD, MODERNA, PILRER  
SEGLIPRO, NOVARTIS



**Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:**

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....  
.....  
.....

**Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:**

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....  
.....  
.....

**Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:**

.....  
.....  
.....

**Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.**

**Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.**

In fede. *Pubilia* .. Data.. *06/08/2024* ..

## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome **Claudio Francesco**

Cognome **Farina**

Qualifica **già Direttore SC Microbiologia e Virologia Clinica (in quiescenza da 01.07.2014)**

Ente di appartenenza **ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo**

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

**nessuna**

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

**nessuna**

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

**nessuno**

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

**nessuno**

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

**nessuna**

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

**nessuna**

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

**nessuno**

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'G. Pina' or similar, written in a cursive style.

Data 08.01.2025

**Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi**

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... **IGNAZIO**  
Cognome..... **GRATTAGLIANO**  
Qualifica..... **MEDICO CHIRURGO (MEDICINA GENERALE)**  
Ente di appartenenza..... **SIMG**

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);  
**NO**
- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.  
**NO**
- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.  
**NO**

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria: NO

Tipo di azione: ..... Numero di azioni: .....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NO

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

NO

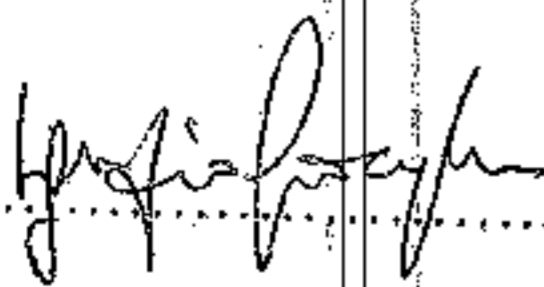
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NESSUNO

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre che si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede



Data 08.01.2025



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome... DAMIELA  
 Cognome... GROSSO  
 Qualifica... INFERMIERE COORDINATORE RICERCA CLINICA  
 Ente di appartenenza... ISTITUTO ONCOLOGICO VENETO IRCCS

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NESSUNA

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NESSUNA

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

NESSUNA

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:..... Numero di azioni:.....

.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....  
.....  
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data. 8/1/2025

### Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... PAOLO  
Cognome..... PEDRAZZOLI  
Qualifica..... MEDICO SPECIALISTA IN ONCOLOGIA  
Ente di appartenenza..... UNIVERSITA' DI PAVIA / FONDAZIONE  
POUCLINICO S. MATTEO

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
..... NO .....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
..... NO .....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....  
..... NO .....



Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria: .....

Tipo di azione: ..... Numero di azioni: .....

.....  
..... *NO* .....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....  
..... *NO* .....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....  
..... *NO* .....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....  
..... *NO* .....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede... *[Signature]* ..... Data. *16/01/25* .....



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome Nicola

Cognome Silvestris

Qualifica direttore UOC Oncologia Medica

Ente di appartenenza IRCCS Istituto Tumori "Giovanni Paolo II" - Bari

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva); NO

.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione. NO

.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....  
.....  
.....



Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NO

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

Advisory board/relatore a eventi per Editree, Effetti, Sanitanova, Vihtal, Aristeia, Pharmalex, Agorà, LeoPharma, Menarini, Servier, Bristol, Glaxo, Isheo, MSD

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone: NO

.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

Il sottoscritto dichiara inoltre di essere Segretario Nazionale AIOM, componente del Comitato Etico dell'IRCCS Istituto Tumori "Giovanni Paolo II" di Bari e membro del working group "medicina di precisione" dell'AIFA

In fede..... Data 14/1/25





## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... Michela.....

Cognome..... Cinquini.....

Qualifica..... Biostatistico/ Metodologo.....

Ente di appartenenza... Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....  
.....  
.....

**Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:**

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....  
.....  
.....

**Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:**

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....  
.....  
.....

**Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:**

.....  
.....  
.....

**Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.**

**Dichiara inoltre che si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.**

In fede..........Data...14.01.2025..



**Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi**

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Ivan.....

Cognome.....Moschetti.....

Qualifica.....Medico di Medicina Generale.....

Ente di appartenenza Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....  
.....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

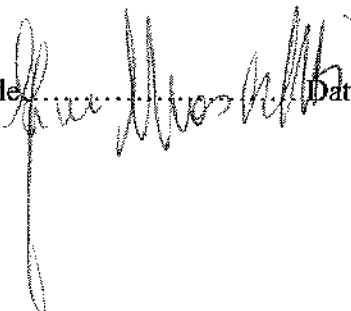
.....  
.....  
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede  Data...07/01/2020..





## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome... Veronica Andrea.....  
Cognome... Fittipaldo.....  
Qualifica... Information specialist.....  
Ente di appartenenza... Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

No.....  
.....  
.....  
...

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

No.....  
.....  
.....  
...

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

No.....  
.....  
.....  
...

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: No

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

No.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

No.....  
.....  
.....  
.....  
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

No.....  
.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede ... Veronica Tripaldi

Data 14/01/2025.....

## **Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi**

**allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)**

Nome ANTONINO CARMELO

Cognome TRALONGO

Qualifica METODOLOGO , DIRIGENTE MEDICO,

Ente di appartenenza ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI, ASP DI SIRACUSA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

/

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

/

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

/

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria: /

Tipo di azione: /.

Numero di azioni: /

.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

/

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

/

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

/

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede  Data 17/01/2025





## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome MARTA  
Cognome MONTEFORTE  
Qualifica RICERCATRICE/STATISTICA  
Ente di appartenenza ISTITUTO MARIO NEGRI

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NO

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

NO

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NO

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NO.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

NO.....  
.....  
.....  
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NO.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre che si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede Paolo Lauricforte Data 04/09/2021

Io sottoscritto, dott. Francesco Perrone, Presidente e Legale Rappresentante di AIOM  
Associazione Italiana di Oncologia Medica

**dichiaro**

che tutte le raccomandazioni cliniche della Linea Guida sono in linea con le leggi italiane vigenti, norme e regolamenti delle agenzie regolatorie italiane e del Ministero della Salute, incluse le disposizioni relative ai Livelli Essenziali di Assistenza.

Inoltre

**dichiaro**

- di non presentare né pubblicare la LG in tutto o in parte, con logo SNLG, prima del completamente del processo di valutazione, fatte salve le procedure previste di consultazione pubblica prestabilite per la specifica linea guida comunicate al CNEC (per le LG in fase di sviluppo) e descritte nella sezione metodologica (LG complete);
- di fornire piena collaborazione e ogni documentazione aggiuntiva al CNEC, su sua specifica richiesta, inerente uno o più dei punti sopra delineati.

In fede



Dott. Francesco Perrone  
Presidente AIOM