



Newsletter numero 140 del 01.03.2014

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

Sommario

- Fondaparinux come trattamento alternativo nella gestione della trombocitopenia indotta da eparina in pazienti sottoposti ad intervento cardiaco
- Confronto tra pregabalina e pramipexolo per la sindrome delle gambe senza riposo
- Efficacia e sicurezza della terapia di combinazione con everolimus e sorafenib nella recidiva di epatocarcinoma dopo trapianto di fegato
- Ritardo e rigetto della richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio di nuovi farmaci da parte della Food and Drug Administration (FDA): motivi scientifici e regolatori, 2000-2012

- Dispositivi Medici in Evidenza -

- Una survey europea sull'ablazione transcateretere per la fibrillazione atriale condotta dalla European Heart Rhythm Association: the Atrial Fibrillation Ablation Pilot Study
- Meta-analisi sull'effetto dell'iniezione automatizzata di mezzo di contrasto rispetto all'iniezione manuale e al volume di soluzione di contrasto nel rischio di nefropatia indotta da mezzo di contrasto
- Approvazione da parte dell'FDA di dispositivi elettronici cardiaci impiantabili con documentazione standard (PMA) e approvazione supplementare: anni 1979-2012

**Fondaparinux come trattamento alternativo nella gestione della trombocitopenia indotta da eparina in pazienti sottoposti ad intervento cardiaco**

A cura della dott.ssa Sabrina Montagnani e del dott. Marco Tuccori

La trombocitopenia indotta da eparina – heparin-induced thrombocytopenia (HIT) - è un disturbo raro nel quale si osserva una marcata riduzione della conta piastrinica con conseguenti complicanze trombotiche. Fondaparinux, il primo inibitore selettivo del fattore Xa, rappresenta una possibile alternativa ad eparina nei pazienti con HIT, ma non è approvato dall'FDA per l'uso in tali circostanze. Nonostante l'evidenza scientifica di bassa qualità, fondaparinux viene prescritto off-label in HIT, diagnosticata in seguito ad un intervento cardiocirurgico.

Questo studio osservazionale ha valutato l'uso di fondaparinux nei pazienti con sospetta HIT insorta nella fase postoperatoria di un intervento cardiaco.

Le informazioni utili all'analisi, sono state estrapolate retrospettivamente da un database che registra tutti i dati riguardanti la fase postoperatoria dei pazienti sottoposti ad intervento cardiaco. Tra ottobre 2009 e giugno 2012, sono stati analizzati tutti i pazienti che presentavano trombocitopenia grave entro 5-10 giorni dall'inizio della terapia con eparina. La trombocitopenia è stata definita come una riduzione della conta piastrinica superiore al 50% rispetto alla conta piastrinica prima dell'inizio della terapia con eparina. In seguito ad un intervento cardiocirurgico, i pazienti che non erano a rischio di sanguinamento, hanno iniziato il trattamento con anticoagulante a base di eparina non frazionata (UFH). L'anticoagulante è stato monitorato ogni giorno, misurando i livelli del rapporto aPTT e la conta piastrinica. La dose di UFH utilizzata come tromboprolifassi dopo coronary artery bypass graft (CABG) o trapianto di cuore era 100-200 UI/kg/die. Nell'analisi, sono stati inclusi i pazienti con un punteggio moderato o elevato nel test 4Ts. Il test 4T considera la probabilità clinica di HIT bassa, moderata o alta in base a 4 caratteristiche: 1. trombocitopenia (quantificazione della caduta della conta piastrinica); 2. tempo (dalla somministrazione di eparina all'insorgenza di trombocitopenia); 3. trombotosi (arteriosa o venosa) e 4. esclusione di altre cause di trombocitopenia. Quando si verificava una sospetta HIT, gli anticorpi anti-fattore piastrinico 4/eparina (PF4/H) venivano misurati con 2 saggi immunologici: ID-PaGIA heparin/PF4 antibody test ed enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Se ID-PaGIA risultava positivo, eparina veniva sospesa ed il paziente iniziava il trattamento con fondaparinux; se risultava negativo, eparina proseguiva fino alla conferma del test ELISA. La diagnosi di HIT includeva i pazienti che presentavano: 1) un punteggio moderato o elevato del test 4T ed ELISA positivo con un optical density (OD) >0.4; 2) un punteggio basso del test 4T, ma con la presenza di grave trombocitopenia (conta piastrinica < 50 x 10<sup>9</sup>/L per almeno 5 giorni) ed ELISA positivo con un OD>0.4. Fondaparinux era somministrato per via endovenosa quotidianamente alle ore 8. Nei pazienti dializzati, fondaparinux è stata somministrata in infusione continua tramite siringa. Come per le eparine a basso peso molecolare, il range terapeutico di fondaparinux inizialmente è stato aggiustato a 0.4-0.6 UI/ml. Comunque, considerata la mancanza di esperienza con fondaparinux e le differenze farmacocinetiche e farmacodinamiche con le eparine UHF, la dose è stata aggiustata a 0.4-1.0 UI/ml. Se durante il trattamento con fondaparinux, si rendeva necessaria una tecnica invasiva, il farmaco veniva sospeso da 24 a 36 ore prima dell'intervento; se non c'erano complicanze emorragiche, il farmaco veniva risomministrato 6-8 ore dopo; la dose è stata aggiustata in base ai precedenti livelli di anticorpi anti-Xa.

Su un totale di 1338 pazienti sottoposti ad intervento cardiaco, 15 pazienti (1.1%) sono stati inclusi nell'analisi [7 maschi, 8 femmine; età media 64 (range 30-77 anni)]. L'intervallo di tempo tra l'inizio della terapia con eparina e la diagnosi di HIT è stato 4-32 giorni. Dodici pazienti hanno sviluppato insufficienza renale al momento della diagnosi: 12 erano sottoposti a procedure di dialisi. Dieci pazienti avevano un punteggio moderato del test 4T, 3 un punteggio basso e 2 un punteggio elevato. Nel test ELISA, 7 pazienti avevano un OD>2, 7 avevano un OD tra 0.4 e 1.0 ed uno OD=0.393. La conta piastrinica alla diagnosi variava tra 5 e 51 x 10<sup>9</sup>/L. Due pazienti hanno sviluppato trombotosi al momento della diagnosi di HIT (13.3%) e due hanno manifestato eventi emorragici durante il trattamento con fondaparinux.

I risultati di questo studio dimostrano l'efficacia di fondaparinux nella gestione dei pazienti con diagnosi di HIT in seguito ad intervento cardiaco. Rispetto a studi precedenti, la percentuale di casi di sanguinamento (13%) è risultata maggiore; potrebbe non essere esclusa l'ipotesi che procedure invasive effettuate durante il trattamento con fondaparinux, possano contribuire al rischio di sanguinamento. L'assenza di informazioni riguardo questo aspetto potrebbe aver portato alle differenze osservate in altri studi. L'accumulo di attività anticoagulante potrebbe essere causa di sanguinamento; infatti in 6 pazienti, l'attività anti-Xa, era al di sopra del limite superiore. I livelli elevati di anti-Xa non sono stati trovati immediatamente dopo la prima dose, ma nei giorni successivi. I parametri farmacocinetici di fondaparinux e la durata dell'attività anticoagulante durante le procedure di dialisi rimangono ampiamente sconosciuti. A causa della lunga emivita del farmaco, è raccomandato il monitoraggio quotidiano dei livelli di anticorpi anti-Xa ed una dose iniziale aggiustata in base alla clearance delle creatinina. Il principale svantaggio di fondaparinux è dato dall'intervallo di tempo richiesto per effettuare una procedura invasiva in seguito alla sospensione del farmaco. Il fattore VII ricombinante potrebbe risultare una valida alternativa terapeutica in questi casi. Nonostante ciò, questo studio presenta due limiti principali: 1- la HIT non è confermata da un test funzionale e pertanto i casi falso-positivi potrebbero essere inclusi nell'analisi. In questo caso si avrebbe una sottostima dell'efficacia di fondaparinux nella prevenzione di eventi trombotici; 2- l'ultrafiltrazione e la velocità di flusso in dialisi, non erano state standardizzate.

Fondaparinux rappresenta un'alternativa potenziale alla terapia anticoagulante nella fase post-operatoria di un intervento cardiocirurgico, al momento della diagnosi di HIT. Il monitoraggio quotidiano dell'attività degli anticorpi anti-Xa e della conta piastrinica è utile per valutare la coagulazione, ma insufficiente a prevenire eventi emorragici. Sono necessari ulteriori studi per stabilire la sicurezza e l'efficacia di fondaparinux in HIT, nei pazienti con insufficienza renale che richiedono procedure di dialisi.

Parole chiave: Fondaparinux, HIT dopo intervento cardiaco

Conflitto di interessi: nessuno dichiarato

Riferimenti bibliografici

Cagarra-Sanmartin V et al. Fondaparinux as a safe alternative for managing heparin-induced thrombocytopenia in postoperative cardiac surgery patients. Journal of Cardiothoracic and vascular anesthesia. 2014.

### Confronto tra pregabalina e pramipexolo per la sindrome delle gambe senza riposo A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

La sindrome delle gambe senza riposo da moderata a severa, nota anche come malattia di Willis-Ekbom, è caratterizzata dalla necessità di effettuare movimenti periodici degli arti inferiori a scopo antalgico, prevalentemente durante la notte ed è un problema scarsamente riconosciuto e poco trattato. La patologia colpisce circa il 2-3% della popolazione americana ed europea, influenza profondamente il sonno, la qualità della vita e la produttività durante il giorno e spesso necessita di trattamenti che si protraggono per anni o per tutta la vita. La levodopa e altri dopamino-agonisti a breve azione alleviano i sintomi della sindrome, che però peggiorano dopo diversi anni di trattamento, diventando talvolta peggiori e più intensi di quelli precedenti all'inizio della terapia. Il peggioramento dei sintomi, presente in almeno 1/3 dei pazienti viene considerato da alcuni di tipo iatrogeno, ma gli studi in proposito sono scarsi e contrastanti. Recentemente è stato dimostrato che la pregabalina, utilizzata nel trattamento del dolore e dell'epilessia, è efficace nel trattamento della sindrome delle gambe senza riposo.

Lo studio si propone di confrontare l'efficacia e la sicurezza del pramipexolo, farmaco dopaminergico, somministrato alle dosi raccomandate dalla FDA per il trattamento della sindrome delle gambe senza riposo rispetto alla pregabalina.

È stato condotto uno studio randomizzato, controllato da placebo e rispetto ad un comparator, in doppio cieco presso 102 siti negli Stati Uniti ed in Europa tra dicembre 2008 e giugno 2011. Sono stati arruolati soggetti di età >18 anni con diagnosi di sindrome delle gambe senza riposo da lieve a grave sulla base dei criteri IRLS<sup>a</sup> e confermata dall'intervista diagnostica telefonica di Hopkins<sup>b</sup>. I criteri di inclusione comprendevano sintomi che si presentavano prevalentemente di notte, che erano iniziati almeno 6 mesi prima dello screening, e che perduravano da almeno 15 notti nel mese precedente lo studio. Inoltre, il punteggio sulla scala IRLS doveva essere 15 all'inizio e alla fine della settimana "di rodaggio" con placebo.

Sono stati esclusi i pazienti che presentavano un peggioramento dei sintomi precedente allo studio.

I soggetti sono stati randomizzati a ricevere placebo, pramipexolo 0,25 mg o 0,5 mg/die o pregabalina 300 mg/die per 12 settimane, dopo le quali i pazienti trattati con placebo sono stati ulteriormente randomizzati in uno dei 3 gruppi di trattamento in esame per le successive 40 settimane. Le dosi di farmaco sono state aumentate durante le prime 2 settimane di trattamento fino alla dose finale. Prima della randomizzazione i pazienti hanno interrotto qualunque trattamento per la sindrome delle gambe senza riposo per almeno 1 settimana o 5 emivite per essere successivamente trattati con placebo, in singolo cieco, per 1 settimana; pertanto ogni soggetto ha seguito un periodo di wash-out di 2 settimane. I farmaci sono stati somministrati per via orale da 1 a 3 ore prima di andare a letto e non è stato consentito un concomitante uso di farmaci per la sindrome. Le visite sono state programmate all'inizio del trattamento e dopo 2,6,10,12, e 14 settimane; successivamente sono state effettuate mensilmente fino alla 52<sup>a</sup> settimana. Ad ogni visita veniva valutato il punteggio IRLS, ASRS<sup>c</sup> e del questionario SIDA che contiene domande basate sui criteri NHI del peggioramento della sindrome. I partecipanti sono stati, inoltre valutati con la scala CGI-I<sup>d</sup>. L'identificazione dei casi con possibile peggioramento è stata effettuata tramite valutazione clinica, con un punteggio ASRS 5 e un punteggio SIDA positivo.

Lo studio presentava 3 endpoint principali: per il confronto pregabalina-placebo è stato valutato il cambiamento dal basale alla 12<sup>a</sup> settimana nello score IRLS e nella proporzione di pazienti con una valutazione CGI-I migliorata o molto migliorata, per il confronto pregabalina-pramipexolo è stato analizzato il cambiamento dal basale alla 40<sup>a</sup> o 52<sup>a</sup> settimana nella percentuale dei soggetti presentanti un peggioramento dei sintomi. Endpoint secondari di efficacia includevano un confronto tra pregabalina e pramipexolo a breve termine (12 settimane) e l'efficacia di pramipexolo dopo 40 o 52 settimane (lungo termine) valutato tramite scala IRLS. Inoltre sono stati analizzati il dolore alle gambe e la qualità del sonno dai report forniti dai pazienti durante le prime 12 settimane di terapia. La sicurezza è stata valutata dai report delle reazioni avverse e da anomalie riscontrate nei test di laboratorio. Infine è stato valutato il rischio di pensieri o comportamenti suicidi attraverso la Columbia Suicide Severity Rating Scale.

Sono stati inclusi nello studio 719 pazienti con caratteristiche uniformi nei diversi gruppi di trattamento; più della metà dei soggetti era di sesso femminile e l'età media era superiore ai 50 anni. Dopo 12 settimane di trattamento, i soggetti trattati con pregabalina hanno mostrato una riduzione significativa nel punteggio IRLS, indice di un miglioramento, rispetto al placebo, con una maggiore proporzione di pazienti che hanno riportato un miglioramento nella valutazione CGI-I 87,14% VS 46,8%;  $P < 0,001$ ). La dose di pramipexolo di 0,5 mg, ma non quella da 0,25 mg, è stata associata ad una significativa riduzione nello score IRLS e ad un miglioramento nella valutazione CGI-I rispetto al placebo ( $P < 0,001$ ).

Una maggiore riduzione nello score IRLS è stata osservata nel gruppo trattato con pregabalina rispetto alle 2 dosi di pramipexolo nelle prime 12 settimane di terapia (-4,0 e -1,7 rispettivamente) e nel periodo totale di 52 settimane (-3,8 e -3,1 rispettivamente; con un valore  $P < 0,001$  per tutti i confronti). La proporzione di soggetti con un miglioramento nella valutazione CGI-I sia a 12 che a 52 settimane è risultata maggiore per la pregabalina rispetto al pramipexolo 0,25 mg ( $P < 0,001$  per entrambi i periodi), ma non rispetto a pramipexolo 0,5 mg ( $P = 0,08$  e  $P = 0,36$  rispettivamente a 12 e 52 settimane).

Tra i 235 pazienti ricevuti pregabalina (per 40 o 52 settimane), 5 (2,1%) hanno mostrato un peggioramento dei sintomi, rispetto ai 12 soggetti su 225 totali trattati con pramipexolo 0,25 mg (5,3%;  $P = 0,08$ ) e ai 18 su 235 soggetti trattati con pramipexolo 0,25 mg (7,7%;  $P = 0,001$ ).

Tre dei 176 pazienti (1,7%) trattati con pregabalina per tutto il periodo in esame di 52 settimane, hanno presentato un peggioramento, rispetto agli 11 su 167 che hanno ricevuto pramipexolo 0,25 mg (6,6%) e ai 16 su 78 soggetti trattati con pramipexolo 0,5 mg (9,0%). Nei primi 6 mesi di trattamento nessuno dei pazienti trattati con pregabalina ha presentato un peggioramento, mentre 3 e 2 soggetti trattati rispettivamente con pramipexolo 0,25 mg e pramipexolo 0,5 mg hanno mostrato un peggioramento (1,8% e 1,1% rispettivamente).

Nelle 12 settimane iniziali, il peggioramento si è verificato solamente in 1 paziente trattato con pramipexolo 0,25 mg.

I punteggi per il dolore agli arti e per la qualità della vita sono migliorati con pregabalina e con pramipexolo 0,5 mg rispetto al basale. È stato osservato un maggiore miglioramento sulle misurazioni del sonno (camminata dopo inizio del sonno, qualità del sonno, numero di risvegli e tempo totale del sonno) rispetto al basale nei soggetti trattati con pregabalina che in quelli trattati con pramipexolo ad entrambe le dosi rispetto al placebo.

Per contro, è stata riportata una più marcata riduzione del tempo necessario per addormentarsi per le 2 dosi di pramipexolo rispetto al placebo che per la pregabalina rispetto al placebo.

L'interruzione del trattamento dovuta a reazioni avverse era minore nel gruppo pramipexolo (18,5% per la dose 0,25 mg e 23,9% per la dose 0,5 mg) che nel gruppo pregabalina (27,5%).

Gli eventi avversi più comuni per la pregabalina sono stati vertigini, sonnolenza, affaticamento e mal di testa, mentre per il pramipexolo mal di testa, nausea e affaticamento. Le vertigini e la sonnolenza sono state le principali cause dell'interruzione del trattamento nei trattati con pregabalina, mentre la nausea e il mal di testa per quelli trattati con pramipexolo.

Il 94% di tutte le reazioni avverse sono risultate, comunque, lievi o moderate. Sono state riportate 50 reazioni avverse gravi in 37 pazienti: 11 nel gruppo pregabalina, 20 nel gruppo pramipexolo 0,25 mg e 12 nel gruppo pramipexolo 0,5 mg; inoltre 5 sono stati 5 eventi avversi nei soggetti passati da placebo a pregabalina e 2 in quelli da placebo a pramipexolo 0,25 mg.

Sono stati registrati 11 casi di intenti suicidi: 6 per la pregabalina, 3 per pramipexolo 0,25 mg e 2 per pramipexolo 0,5 mg. Si è verificato un unico decesso per stroke di una donna di 77 anni trattata con pregabalina.

La pregabalina alla dose di 300 mg/die determina un miglioramento dei sintomi della sindrome delle gambe senza riposo dopo 12 settimane rispetto al placebo. Il suo utilizzo è associato inoltre ad un minor peggioramento dopo 52 settimane di trattamento rispetto al pramipexolo 0,5 mg/die, ma non rispetto a pramipexolo 0,25 mg/die.

Secondo gli autori, lo studio chiarisce alcuni aspetti importanti sul peggioramento della sindrome delle gambe senza riposo: a) il peggioramento è iatrogeno ed è associato a farmaci dopaminergici; b) un'esposizione ai farmaci troppo prolungata determina un peggioramento dei sintomi; c) il peggioramento è risultato più marcato con la dose maggiore di pramipexolo; d) la percentuale di peggioramento nei trattati con pramipexolo per 52 settimane è risultata simile a quella ottenuta da altri 2 studi retrospettivi a lungo termine (7% per Silver N et al. Sleep med, 2011 e 8% per Allen RP et al. Sleep Med 2011)

Parole chiave: pregabalina, pramipexolo, sindrome delle gambe senza riposo, studio randomizzato, controllato da placebo, in doppio cieco

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato dalla Pfizer.

Riferimento bibliografico:

Allen RP, et al. Comparison of pregabalin with pramipexole for restless legs syndrome. N Engl J Med 2014; 370:621-31

<sup>a</sup> criteri IRLS: si tratta di una scala di punteggio che varia da 0 a 40. Il punteggio, calcolato sulla base di un questionario composto da 10 domande permette di stimare la gravità dei sintomi. Sintomi lievi da 1 a 10 punti; moderati da 11 a 20 punti; gravi da 21 a 30 punti e molto gravi da 31 a 40 punti.

<sup>b</sup> Scala di Hopkins, si basa sull'inizio giornaliero dei sintomi e presenta un punteggio da 0 a 3, con i valori più alti che indicano sintomi più severi. 0 = nessun sintomo; 1 = sintomi che iniziano non prima di 60

minuti prima di coricarsi; 2 = i sintomi non si presentano prima delle 6 di sera, 3 = sintomi che si presentano prima delle 6 di sera o per tutto il giorno.

<sup>c</sup>ASRS (augmentation severity rating scale). Misura quantitativa della gravità del peggioramento dei sintomi della sindrome delle gambe senza riposo durante il trattamento. Usa una scala che varia da 0 a 24, in cui un punteggio di 5 indica un aumento moderato dei sintomi e un punteggio pari a 24 indica un grave aumento dei sintomi.

<sup>d</sup>Clinical Global Impression of Improvement: è una scala di 7 punti che richiede al clinico di valutare quanto la malattia del paziente sia migliorata o peggiorata rispetto ad uno stato basale all'inizio dell'intervento. Viene valutato come: 1, molto aumentato, 2, molto migliorato, 3, minimamente migliorato, 4, nessun cambiamento, 5, minimamente peggio; 6, un po' peggio, o 7, molto peggio.

### Efficacia e sicurezza della terapia di combinazione con everolimus e sorafenib nella recidiva di epatocarcinoma dopo trapianto di fegato

A cura della Dott.ssa Francesca Groppa

La recidiva di epatocarcinoma (HCC) dopo trapianto di fegato è associata a un esito scadente. L'utilizzo dell'inibitore del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF) sorafenib (SORA) è in sperimentazione per il trattamento della recidiva post-trapianto di HCC, come terapia neoadiuvante/ponte al trapianto e come adiuvante. Il razionale della terapia di combinazione everolimus (EVL) + SORA è nel ruolo che entrambe le vie di trasduzione del segnale b-Raf e mammalian target of rapamycin (mTOR)/protein kinasi B hanno nella patogenesi dell'HCC. Le principali preoccupazioni riguardano la tossicità dei due farmaci usati insieme e la migliore strategia immunosoppressiva da adottare nei pazienti trapiantati per HCC.

Lo scopo dello studio è stato valutare efficacia e sicurezza della terapia di combinazione everolimus + sorafenib, nella recidiva di epatocarcinoma dopo trapianto di fegato.

È uno studio retrospettivo, monocentrico, condotto nel Policlinico Universitario di Pisa. I dati sono stati raccolti dalle cartelle cliniche e inseriti in un database per l'elaborazione.

Sono stati inclusi pazienti di età >18 anni, che avevano ricevuto un trapianto di fegato primario o secondario per HCC, rientrante o meno nei criteri di Milano\*, in terapia con everolimus + sorafenib per recidiva tumorale non gestibile con resezione chirurgica e/o trattamento locoregionale.

L'endpoint primario era la sopravvivenza complessiva (OS) in seguito a trapianto e a recidiva della neoplasia. Gli endpoint secondari erano la risposta al trattamento secondo i criteri mRECIST (modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)\*\*, nella popolazione intention-to-treat, e l'incidenza di eventi avversi, nella popolazione che aveva ricevuto ≥1 dose dei farmaci in studio. È stata inoltre determinata l'incidenza dell'interruzione della terapia.

La terapia con EVL è stata iniziata a una dose di 1.0 mg x 2/die nei pazienti che assumevano tacrolimus (TAC) e 0.75 mg x2/die in quelli in trattamento con ciclosporina (CsA); contemporaneamente sono stati interrotti steroidi e/o antimetaboliti (micofenolato mofetil, acido micofenolico, azatioprina). La dose di TAC è stata adattata al raggiungimento del range di EVL. La dose di CsA è stata ridotta del 50% all'inizio della terapia con EVL, a causa dell'interazione farmacocinetica tra i due. La concentrazione target di EVL nella terapia di combinazione era 3-8 ng/mL, con ridotta esposizione a TAC (3-5 ng/mL) o CsA (C<sub>0</sub> ≤100 ng/mL, C<sub>2</sub> ≤450 ng/mL). Al raggiungimento del suddetto range, si è diminuito gradualmente l'inibitore della calcineurina, per permetterne l'eliminazione il più rapidamente possibile. Il rigetto è stato diagnosticato istologicamente.

Sorafenib è stato somministrato a una dose di 400 mg x2/die; in caso di eventi avversi, la dose è stata ridotta a 400 mg/die ed eventualmente 400 mg ogni altro giorno, in accordo a gravità e persistenza dei sintomi. Gli eventi avversi al farmaco sono stati classificati secondo il Clinical Grading for Adverse Events code book, con un punteggio da 1 a 5 (da lieve a fatale).

I pazienti presi in esame erano 7 (100% maschi, età mediana 53 anni, [range interquartile, IQR 9 anni]). La recidiva di HCC era stata diagnosticata dopo una mediana di 9 mesi dal trapianto (IQR 126 mesi) e ai pazienti erano stati somministrati EVL + SORA dopo una

mediana di 11 (126) mesi dal trapianto. Le indicazioni concomitanti al trapianto oltre l'HCC erano state: epatite C (n=3, 42.8%), epatite B (n=2, 28.6%) e cirrosi alcolica (n=2, 28.6%). L'HCC rispondeva ai criteri di Milano in 5 pazienti (71.4%), con invasione microvascolare in tutti e 7 (100%). Per permettere il trapianto, cinque pazienti sono stati trattati con chemioembolizzazione transarteriosa (TACE). La terapia di combinazione è stata somministrata in diversi contesti: per prevenire ulteriore recidiva dopo trattamento in prima linea con resezione epatica per recidiva di HCC in cirrosi HBV-correlata (n=1, 14.3%); per trattare la progressione di HCC in pazienti sottoposti a TACE dopo trapianto (n=2, 28.6%); come trattamento di prima linea in pazienti con recidiva tumorale non suscettibile di resezione/trattamento locoregionale (n=4, 57.1%).

L'immunosoppressione al basale era stata effettuata con TAC in 2 pazienti (28.6%), CsA in 2 (28.6%), ed EVL in monoterapia in 3 (42.8%; 1 resezione, 2 TACE).

A un follow-up mediano di 6.5 (IQR 14) mesi, 5 pazienti erano vivi (71.4%), 4 dei quali (57.1%) con progressione della neoplasia in accordo ai criteri mRECIST. Il tempo mediano alla progressione era 3.5 (IQR 12) mesi. Due pazienti decedevano a un follow-up mediano di 5 (IQR 1) mesi, uno per progressione tumorale (14.3%), l'altro per sepsi (n=1, 14.3%). La monoterapia con EVL è stata raggiunta in 6 pazienti (85.7%), mentre 1 non ha potuto interrompere TAC a causa di rigetto acuto.

Le complicanze del trattamento sono state: sindrome mano-piede (n=5, 71.4%), astenia (n=3, 42.8%), anoressia (n=3, 42.8%), diarrea (n=2, 28.6%), raucedine (n=2, 28.6%), ipertensione, alopecia, ipotiroidismo, prurito, dolore addominale, rash (per ognuna: n=1, 14.3%). Gli eventi avversi hanno portato alla temporanea interruzione di SORA in 2 pazienti (28.6%) e alla riduzione della dose in 3 (42.8%).

La terapia con i due farmaci espone potenzialmente i pazienti alla tossicità combinata di entrambi, e/o all'aumento dell'esposizione agli effetti collaterali di SORA, a causa dell'interazione competitiva con il CYP3A4. Nei pazienti dello studio, si sono osservati eventi avversi tipici di SORA che hanno richiesto la riduzione dei livelli di EVL. Questi dati preliminari mostrano che la combinazione EVL + SORA richiede uno stretto monitoraggio dei pazienti per adattare le dosi di EVL all'esposizione e alla tossicità di SORA. Il tempo mediano alla progressione tumorale era breve (3.5 mesi), ma la sua variabilità (IQR 12 mesi) sottolinea come la biologia dell'HCC sia il principale determinante dell'esito in questa popolazione.

La terapia di combinazione everolimus + sorafenib nel trattamento della recidiva di epatocarcinoma dopo trapianto di fegato è problematica a causa delle complicanze legate a sorafenib. Sono necessari follow-up più lunghi e popolazioni più ampie per valutare meglio l'impatto dei due farmaci sulla progressione tumorale e sulla sopravvivenza dei pazienti.

Parole chiave: everolimus, sorafenib, recidiva di epatocarcinoma, trapianto di fegato, studio retrospettivo.

Riferimento bibliografico: De Simone P et al. Efficacy and Safety of Combination Therapy With Everolimus and Sorafenib for Recurrence of Hepatocellular Carcinoma After Liver Transplantation. *Transplant Proc.* 2014 Jan-Feb; 46(1): 241-4.

Conflitti di interesse: due autori collaborano con Aziende Farmaceutiche.

#### Note

\* I criteri di Milano sono utilizzati per selezionare i pazienti affetti da HCC da sottoporre a trapianto di fegato. Si basano su parametri morfologici del tumore: lesione singola < 5 cm o fino a 3 lesioni ciascuna con dimensioni < 3 cm, in assenza di metastasi a distanza e di infiltrazione macrovascolare. Sono criteri molto severi, che escludono una buona parte dei pazienti dalla possibilità di ricevere il trapianto, per cui possono essere "allargati"

\*\* mRECIST: strumento per la valutazione della risposta al trattamento dell'epatocarcinoma, che rispetto ai criteri RECIST prevede la misurazione del maggior diametro del tessuto tumorale vitale residuo (si manifesta come area di tessuto ipervascolare in fase arteriosa allo studio TC o RM dinamico), escludendo le porzioni tumorali necrotiche.

**Ritardo e rigetto della richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio di nuovi farmaci da parte della Food and Drug Administration (FDA): motivi scientifici e regolatori, 2000-2012**

A cura della Dott.ssa Concetta Rafaniello

E' stato stimato che il tempo che intercorre tra la sperimentazione clinica di nuovi farmaci e la relativa autorizzazione all'immissione in commercio, da parte dell'FDA, è di circa 8 anni. L'autorizzazione alla commercializzazione è secondaria alla dimostrazione di evidenza sostanziale di efficacia e sicurezza relativamente all'indicazione clinica proposta. E', pertanto, sottinteso che la mancata approvazione di un nuovo farmaco rappresenta, in sostanza, una forma di tutela nei confronti di sostanze prive di reale efficacia clinica. Accade, tuttavia, che diversi farmaci non vengano approvati nei tempi per incompletezza di informazioni necessarie ai fini della valutazione del dossier. Tali circostanze non fanno altro che prolungare i tempi utili per l'approvazione di nuovi farmaci e, al contempo, aumentarne i costi di sviluppo.

Al fine, quindi, di evitare la dilatazione dei tempi necessari all'approvazione di terapie innovative è necessario comprendere la natura dei gap informativi e, pertanto, è stata condotta una revisione di tutte le richieste di autorizzazione di nuove sostanze inoltrate all'FDA dal 2000 al 2012.

Sono state valutate tutte le richieste di autorizzazione inoltrate all'attenzione del Centro di Ricerca e Valutazione dei farmaci dal 2000 al 2012. Sono state escluse dall'analisi tutte le richieste relative a farmaci generici, a prodotti diagnostici non terapeutici (es. mezzi di contrasto) e quelle sospese dallo stesso sponsor prima della valutazione dell'FDA; sono state considerate come fallite tutte quelle richieste di approvazione di nuovi farmaci rigettate alla prima sottomissione all'FDA. Sono state, poi, raccolte tutte le informazioni riportate nei responsi ufficiali dell'autorità regolatoria, comprese quelle in cui la stessa evidenziava l'insufficienza dei dati. I gap informativi sono stati, quindi, suddivisi in 4 categorie: dati di efficacia, di sicurezza, chimici, produzione e controllo e quelli relativi agli stampati dei prodotti. Tali categorie sono state, dunque, individualmente analizzate/ricercate nelle nuove richieste di autorizzazione dei farmaci, nelle revisioni effettuate dall'FDA e nelle action letters (risposta ufficiale dell'FDA ad una richiesta di autorizzazione respinta). L'incompletezza dei dati relativi all'efficacia era riferita alla insufficiente dimostrazione di un effetto farmacologico o la presenza di un effetto farmacologico inferiore a quanto necessario per l'autorizzazione. Relativamente alla sicurezza, l'incompletezza dei dati era riferita ad un'insufficiente caratterizzazione del rischio di eventi avversi o della gravità e natura di questi ultimi tale da non consentire l'autorizzazione. La mancanza di dati circa le caratteristiche fisiche e di qualità dei farmaci è risultata il principale gap relativo alle caratteristiche chimiche, di produzione e il controllo. Infine, i gap riscontrati negli stampati dei prodotti erano quelli per i quali il foglietto illustrativo non risultava corredato di informazioni sufficienti alla commercializzazione del farmaco. Sono stati utilizzati i termini "incertezza" o "disaccordo sul dosaggio" nel caso in cui non vi fosse la possibilità di determinare il dosaggio adeguato e, nello specifico, quando il profilo rischio/beneficio risultasse inadeguato per il dosaggio proposto, in presenza di dati discordanti circa lo stesso profilo del farmaco quando usato ad uno stesso dosaggio in più studi e nel caso in cui fossero riscontrati effetti tossici dose-correlati per un determinato farmaco con elevata efficacia anche ad un dosaggio inferiore. Per i farmaci, la cui richiesta di autorizzazione era stata respinta in prima istanza e per i quali si è, poi, provveduto a risottomettere una nuova proposta entro il mese di giugno 2013, è stato effettuato un confronto tra i documenti presentati alla prima richiesta e quelli presentati successivamente, al fine di valutare le modifiche apportate. È stato, inoltre, effettuato un confronto tra l'incidenza di approvazioni per farmaci sottoposti ad una revisione prioritaria (farmaci impiegati nel trattamento di patologie gravi e per i quali era stata dimostrata una superiorità in termini di efficacia e sicurezza rispetto ai farmaci di riferimento già in commercio) e l'incidenza di approvazioni per farmaci la cui revisione era di tipo standard. Un metodo statistico descrittivo è stato usato per rappresentare l'incidenza di autorizzazioni e la frequenza di specifici gap; le differenze nella frequenza dei gap sono state confrontate utilizzando il test di Fisher\*. Il P value < 0,05 è stato considerato statisticamente significativo.

Nel periodo considerato (2000-2012) sono state inoltrate al Centro di Ricerca e Valutazione dei farmaci 332 richieste di autorizzazione per nuovi farmaci; di queste, 30 sono state escluse poiché riferite a farmaci ad azione non terapeutica (n=23) o perché interrotte precocemente dallo stesso sponsor (n=7). Delle restanti 302, 151 (50%) hanno ottenuto l'autorizzazione alla prima sottomissione. L'incidenza di autorizzazioni in prima istanza è stata pari a 72/106 (67,9%) per farmaci con revisione prioritaria ed a 79/196 (40,3%) per i farmaci con revisione standard. L'incidenza di approvazione è variata dal 72%, per farmaci oncologici, al 31%, per farmaci impiegati nel trattamento di patologie polmonari o allergie. Per 87 farmaci (57,6%), dei 151 che non avevano ottenuto approvazione in prima istanza, è stata sottomessa una seconda richiesta per le stesse indicazioni, prima del 30 giugno 2013. Di tali proposte, 55 (63,2%) sono state approvate alla seconda sottomissione di revisione, 13 (14,9%) alla terza e 3 (3,4%) alla quarta. Relativamente alle richieste che non hanno ottenuto l'autorizzazione al primo ciclo di revisione, 71 (47,0%) hanno ottenuto l'approvazione in media nei 435 giorni (47-2374 giorni) successivi al rigetto della stessa. Dei 302 farmaci valutati per lo studio, 222 (73,5%) hanno ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio nel corso dei 12 anni considerati. I gap relativi al dosaggio ottimale, identificati in 24 richieste di autorizzazione, sono stati riscontrati per i farmaci utilizzati nel trattamento di malattie croniche, come epilessia (n=3), dolore e stati flogistici (n=2), asma (n=2), ipertensione (n=1) e angina pectoris (n=1). I maggiori motivi di rigetto sono stati i seguenti: studi clinici effettuati su popolazioni con caratteristiche diverse dalla popolazione che realmente avrebbe utilizzato il farmaco (11 farmaci; 7,3%); mancanza negli studi clinici di un endpoint forte (20 farmaci; 13,2%); risultati inconsistenti per i multipli endpoint (20 farmaci; 13,2%); risultati, relativi all'efficacia, discordanti per porzione di popolazione considerata (17 farmaci; 11,3%). Vi sono stati, inoltre, 20 farmaci (13,2%) che, nonostante abbiano mostrato superiorità rispetto al placebo, non hanno mostrato la stessa efficacia rispetto ad alternative terapeutiche simili già in commercio; in quest'ultimo caso, si è trattato di farmaci utilizzati nel trattamento di aritmia, schizofrenia, e farmaci chemioterapici ad azione palliativa. Problematiche relative alla tollerabilità erano, per lo più, dovute al fatto che durante gli studi pre-marketing erano state osservate reazioni avverse di entità tale da avere un effetto non trascurabile sulla salute dei pazienti (infarto correlato al farmaco, infarto miocardico, epatite, insufficienza renale, ideazione suicidaria, emorragia). L'autorizzazione è stata negata, infatti, in 11 casi in cui l'incidenza dell'evento avverso "morte" negli studi clinici è risultata superiore nei pazienti che assumevano il nuovo farmaco rispetto ai pazienti in trattamento con la terapia di confronto. Altri motivi di rigetto di richieste di autorizzazione sono stati la mancanza o l'inadeguatezza di studi clinici, nonché la dimensione o l'inadeguatezza del campione di popolazione in studio, spesso troppo piccolo per prevedere l'effettivo rischio associato al farmaco nel corso della pratica clinica. In altri studi, invece, il rischio identificato non è stato ben definito.

Infine, vi sono stati 23 farmaci per i quali, nonostante la presenza di dati soddisfacenti su sicurezza ed efficacia, non è stata concessa l'autorizzazione per dati insufficienti relativi alle caratteristiche chimiche, di produzione e di controllo o al foglietto illustrativo. L'incompletezza dei dati è stata riscontrata nella produzione, nei dati di stabilità, nelle elevate concentrazioni di endotossina, nei dati relativi alle ispezioni.

Complessivamente, per 89 farmaci i gap informativi sono risultati relativi ai dati di efficacia (48 per i soli dati di efficacia e 41 per dati di efficacia e sicurezza), per 80 ai dati di sicurezza (39 per i soli dati di sicurezza e 41 per dati di efficacia e sicurezza), per 19 ai dati chimici, di produzione e controllo ed, infine, per 6 farmaci alle informazioni riportate negli stampati dei relativi prodotti.

Mentre la mancanza di dati di sicurezza è risultata simile tra i farmaci che non hanno ottenuto l'autorizzazione e quelli che hanno ottenuto l'autorizzazione in ritardo (43/80 [53,8%] vs 37/71 [52,1%]; differenza=1,7% [Intervallo di Confidenza IC 95%: -14,86% a 18,05%]; P=0,87), la mancanza di dati di efficacia è risultata superiore per i farmaci che non hanno mai ottenuto l'autorizzazione (6/80 [7,5%] vs 28/71 [39,4%]; differenza=36,9% [IC 95%: 20,25% A 50,86%]; P<0,001).

Il ritardo o la mancata autorizzazione di un farmaco comportano costi aggiuntivi per le industrie e le agenzie regolatorie, nonché impegni per i partecipanti allo studio e il personale qualificato. Sarebbe necessario, quindi, identificare precocemente nuove sostanze ad elevato

rischio di rigetto di richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio da parte delle Autorità regolatorie (nel caso specifico dell'FDA). Difatti, nonostante gli studi clinici di fase 3 siano in grado già di individuare le caratteristiche di efficacia e sicurezza di un nuovo farmaco, incluse le informazioni relative al dosaggio ottimale, è proprio per quest'ultima caratteristica che più frequentemente si verificano ritardi nelle autorizzazioni. La mancata efficacia o dimostrazione della stessa per un nuovo farmaco rappresentano, allo stesso modo, un importante motivo di rigetto o ritardo della richiesta di autorizzazione. Spesso tale mancanza proviene dall'inadeguatezza degli endpoint stabiliti negli studi clinici; per tale motivo, quando si ottengono da studi clinici risultati discordanti relativamente a endpoint multipli, la FDA conclude che non vi sono, per il farmaco oggetto di tali studi, sufficienti prove di efficacia. Infine, le incompletezze relative alla sicurezza e alle caratteristiche di produzione, controllo e stampati dei farmaci rappresentano anch'essi motivi di ritardo o mancata autorizzazione. Relativamente alla tollerabilità, ad esempio, si verificano frequentemente ritardi per la comparsa di reazioni avverse a carico del sistema cardiovascolare.

Come riportato nell'editoriale di accompagnamento, la FDA, una delle più importanti Agenzie regolatorie a livello mondiale, riveste un ruolo determinante nell'approvazione di farmaci e dispositivi medici. In accordo con quanto riportato nello studio presentato, l'obiettivo primario della FDA è quello di promuovere l'appropriatezza di produzione dei farmaci, nonché la definizione delle caratteristiche principali degli stessi, come il dosaggio appropriato, la scelta della popolazione in studio, l'adeguatezza del campione da considerare, la scelta degli endpoint e degli esiti attesi. A tal proposito, nell'editoriale sono riportati 3 esempi relativi, rispettivamente, alla fase di approvazione di un farmaco/dispositivo medico e al rigetto della richiesta di autorizzazione, con riferimento all'importanza degli studi clinici, per la definizione delle caratteristiche principali di un farmaco, e dei test preclinici, per i dispositivi medici.

Sebbene lo studio di Sacks LV. E coll abbia in parte chiarito il ruolo concreto dell'FDA nell'approvazione di un farmaco, sarebbe, comunque, auspicabile una maggiore trasparenza di tale aspetto proprio delle Agenzie regolatorie al fine di garantire il giusto compromesso tra l'innovazione farmacologica e la tutela della salute pubblica.

Parole chiave: FDA, mancata approvazione, ritardo nell'approvazione, gap informativi.

Conflitto di interesse: non riportati.

Note: \*Il test di Fisher è un test per la verifica d'ipotesi utilizzato nell'ambito della statistica non parametrica in situazioni con due variabili nominali dicotomiche e campioni piccoli. Questo test non parametrico è usato per verificare se i dati dicotomici di due campioni riassunti in una tabella di contingenza 2x2 siano compatibili con l'ipotesi nulla ( $H_0$ ) che le popolazioni di origine dei due campioni abbiano la stessa suddivisione dicotomica e che le differenze osservate con i dati campionari siano dovute semplicemente al caso.

Riferimento bibliografico: Leonard V. Sacks, MBBCh; Hala H. Shamsuddin, MD; Yuliya I. Yasinskaya, MD; Khaled Bouri, PhD, MPH; Michael L. Lanthier, BA; Rachel E. Sherman, MD, MPH. Scientific and Regulatory Reasons for Delay and Denial of FDA Approval of Initial Applications for New Drugs, 2000-2012. JAMA. 2014;311(4):378-384.

Steven N. Goodman, MD, MHS, PhD; Rita F. Redberg, MD, MSc. Opening the FDA Black Box. JAMA. 2014;311(4):361-363.

---

## - Dispositivi Medici in Evidenza

---

**Una survey europea sull'ablazione transcatetere per la fibrillazione atriale condotta dalla European Heart Rhythm Association: the Atrial Fibrillation Ablation Pilot Study**  
A cura della Dott.ssa Eleonora Veglia

La fibrillazione atriale (AFib) rappresenta la più comune aritmia cardiaca ed è associata a una ridotta qualità della vita e ad un aumento di outcome avversi come infarto, insufficienza cardiaca, aumento dei ricoveri e mortalità.

Nei decenni passati, l'ablazione transcatetere per la fibrillazione atriale è diventata una procedura comune anche se esiste una significativa variabilità nelle strategie utilizzate e nel successo di questa tecnica a medio e lungo termine.

Il registro prospettico dell'ablazione per la fibrillazione atriale tenuto dall'European Heart Rhythm Association (EHRA) della Società Europea di Cardiologia (ESC) è stato progettato per monitorare in Europa l'epidemiologia clinica dei pazienti sottoposti alla procedura di ablazione per l'AFib, i processi diagnostici/terapeutici e gli outcome acuti e a medio termine nonché le complicanze da procedura.

I risultati della fase in-hospital di questo studio sono stati pubblicati recentemente (Arbelo et al, Europace 2012; 14: 1094–103).

In questo articolo vengono riportati i risultati del follow-up a 1 anno dell'Atrial Fibrillation Ablation Pilot Study, allo scopo di analizzare come i diversi centri valutassero nella pratica clinica il successo della procedura nonché di valutare la percentuale di successo di questa tecnica e la sicurezza/complicanze a lungo termine.

Nello specifico l'Atrial Fibrillation Ablation Pilot Study è un registro prospettico, multicentrico e osservazionale di pazienti sottoposti alla procedura di ablazione con catetere per la fibrillazione atriale in 72 centri in 10 diversi Paesi europei (Italia compresa), selezionati per rappresentare le varie regioni del continente.

Le Società Nazionali di Cardiologia di ogni Stato hanno accettato di partecipare allo studio, contribuendo alla selezione dei centri e all'aggiornamento dei ricercatori; il numero dei centri partecipanti per ogni stato variava in base alle dimensioni e al numero di centri disponibili.

Ai centri partecipanti è stato chiesto di coinvolgere nello studio i pazienti sottoposti a una prima procedura di ablazione in seguito a fibrillazione atriale seguendoli, successivamente, per un follow-up di un anno.

Questo studio è stato considerato uno studio pilota perché era anche diretto a validare i protocolli, i case report form (CRF) e la struttura organizzativa nella prospettiva di uno studio europeo più ampio a lungo termine sullo stesso problema. Tutti i dati sono stati raccolti grazie a un sistema web-based; è stato sviluppato un CRF elettronico dalla Commissione Esecutiva dello studio per raccogliere informazioni per ogni paziente circa: dati di arruolamento di tipo demografico, fattori di rischio e co-morbidità, tipo di AFib, eventuali trattamenti farmacologici e non; dati procedurali come il numero di persone, tipo di catetere, tipo di anestesia, terapia anticoagulante, parametri utilizzati per definire il successo del trattamento, complicazioni; dati post-procedurali come ECG periodici, monitoraggio pressorio di 24h con Holter; dati del follow-up, ovvero le informazioni raccolte per tutti i pazienti nei 12 mesi successivi alla procedura di ablazione.

Il successo a un anno dalla procedura è stato definito come la sopravvivenza libera da qualsiasi altro episodio di aritmia, con o senza farmaci antiaritmici; il ripresentarsi di aritmia è stato definito come un episodio documentato con ECG di Afib o di palpitazione atriale per almeno 30 sec, dopo un periodo di 3 mesi di assenza, mentre un episodio di aritmia atriale precoce è stato considerato tale se intervenuto nei primi 3 mesi dall'ablazione.

L'insorgere di un episodio di aritmia in questo periodo iniziale non è comunque stato classificato come fallimento della procedura.

Allo studio hanno partecipato complessivamente 72 centri europei, coinvolgendo 1410 pazienti. Gli ospedali coinvolti servivano una media di 500.000 (IQR: 200000-1500000) abitanti, con un media annuale di procedure di ablazione transcatetere di 179 (IQR: 80-346), anche se questo valore variava a seconda delle regioni coinvolte (p 0,0128).

La procedura di ablazione non è stata effettuata su 19 pazienti (1,3%) a causa di trombo intracardiaco (7 pazienti), tamponamento durante la puntura transettale (7 pazienti), complicanze non dovute alla procedura (4 pazienti), evento cerebrovascolare (1 paziente); mentre 1 solo paziente dei 1391(0,07%) sottoposti alla procedura è deceduto.

Dei 1390 pazienti che hanno completato la fase in-hospital, 1300 (93,5%) sono stati valutati a un anno di distanza dall'ablazione; in particolare, la valutazione del follow-up è stata effettuata direttamente in clinica (57,6% soprattutto nei Paesi dell'Europa meridionale e orientale) o per via telefonica (41,4%).

Più di metà della popolazione in seguito alla procedura di ablazione non ha più riportato alcuna

sintomatologia (54,7%); per i restanti pazienti i sintomi più comuni sono stati palpitations (34,3%), affaticamento (12,6%) e dispnea da sforzo (12,9%) oltre che debolezza, dolore toracico, vertigini e sincope.

L'87,2% dei pazienti si è sottoposto ad almeno un ECG durante il follow-up, mostrando ritmo sinusale nell'87,9%, AFib nel 7,6%, palpitazione atriale atipica o normale nell'1,3% e ritmo pacemaker non definito nell'1,7%; il monitoraggio con Holter è stato effettuato in circa la metà della popolazione dello studio (meno frequente è risultato invece l'utilizzo di sistemi di monitoraggio impiantati). Altri test cardiovascolari utilizzati sono stati, ad esempio, l'ecocardiogramma transtoracico, ecocardiogramma transesofageo, tomografia computerizzata cardiaca, MRI cardiaca, raggi X al torace e angiografia coronarica.

Nel complesso, a 1 anno dalla procedura di ablazione il 64,7% dei pazienti era in terapia con anticoagulanti; è stata, inoltre, osservata una correlazione con il rischio cardioembolitico: il 48% dei pazienti con un valore di CHADS<sub>2</sub>-Vasc di 0,63%, 3% con un valore di CHADS<sub>2</sub>-Vasc uguale a 1 e 76,2% con CHADS<sub>2</sub>-Vasc >1 ( $p < 0,0001$ ).

Il 49% dei pazienti, durante la valutazione a 12 mesi, risultava sotto trattamento con antiaritmici. I pazienti sottoposti all'ablazione transcateretere per AFib parossistica erano meno frequentemente sottoposti a terapia farmacologica rispetto ai pazienti con AFib non parossistica (55% e 46,4% rispettivamente,  $p = 0,004$ ); inoltre, i pazienti che avevano riportato sintomi di vario genere durante il follow-up erano con maggior probabilità anche quelli sottoposti a terapia farmacologica (54,8 vs 41,5%,  $p < 0,0001$ ).

Complessivamente, sono stati valutati i dati di 1281 pazienti; è stato documentato almeno un episodio di aritmia atriale (AFib o palpitations) in 459 pazienti (35,8%) e i pazienti con AFib non parossistica hanno mostrato una probabilità maggiore di episodi di aritmia (43,6% vs 32% di pazienti con AFib parossistica,  $p < 0,0001$ ).

Durante il periodo blanking, 194 pazienti (15,1%) hanno riportato un episodio di aritmia atriale e, tra questi, si sono verificati 2 decessi nei primi 3 mesi dalla procedura.

La procedura è risultata di successo in 944 pazienti (73,7%); solamente in 522 (40,7%) l'esito positivo si è raggiunto senza la necessità di una terapia farmacologica aggiuntiva, ma questi risultati sono da considerare, comunque, con attenzione perché il protocollo non richiedeva l'interruzione della terapia dopo il periodo blanking.

Per raggiungere l'esito positivo il 18,3% dei pazienti è stato sottoposto a una seconda procedura di ablazione e il 43,4% risultava ancora sotto terapia antiaritmica alla valutazione al 12° mese. Non si sono osservate differenze significative nel tasso di riuscita/successo tra le diverse regioni europee ( $p = 0,1014$ ).

Si è osservato un tasso di successo significativamente minore nei pazienti con AFib duratura rispetto ai pazienti con AFib parossistica (57,8 vs 74,3% rispettivamente).

La probabilità di successo della procedura non è risultata influenzata dal numero annuale di procedure di ablazione effettuate nei vari centri ( $p > 0,999$ ); l'indice di massa corporea, il tipo di AFib, l'assenza di altre patologie e il diametro atriale sinistro sono, invece, risultati associati, in maniera significativa, alla probabilità di successo.

Valutando nel complesso i fattori associati o meno alla probabilità di successo della procedura, è stato osservato che l'unico fattore predittivo di fallimento 12 mesi dopo l'ablazione era rappresentato dall'insorgenza di almeno un episodio di aritmia durante il periodo blanking (OR: 3,01 (2,18-4-16),  $p < 0,0001$ ).

Escludendo episodi di tachicardia/palpitations atriali dopo la procedura, 32 pazienti (2,5%) hanno riportati eventi avversi durante il follow-up: impianto di pacemaker (13), lesioni vascolari (9), eventi cerebrovascolari (7), lesioni del nervo frenico (2) e una stenosi della vena polmonare; inoltre, ulteriori 272 pazienti hanno sofferto di tachicardia/palpitations nel primo anno dopo la procedura. Non sono state, comunque, osservate differenze significative nel tasso di complicazioni rispetto al numero annuale di procedure per centro ( $p > 0,999$ ).

L'Atrial Fibrillation Ablation Pilot Study è stata, quindi, la prima analisi sistematica, prospettica e internazionale diretta a raccogliere informazioni che rispecchiassero l'attuale pratica clinica per quanto riguarda i pazienti sottoposti alla procedura di ablazione transcateretere in seguito a fibrillazione atriale; inoltre, data la natura osservazionale dello studio, non è stato dato alcun tipo di suggerimento, ad esempio, sulla terapia farmacologica o sui metodi di documentazione dell'aritmia, cosicché le informazioni ottenute dal registro riflettono realmente la pratica clinica quotidiana in Europa.

È risultato che le raccomandazioni emanate da HRS (Heart Rhythm Society), EHRA (European Heart Rhythm Association), ECAS (European Cardiac Arrhythmia Society) non sono state comunque seguite completamente, soprattutto nell'Europa settentrionale e occidentale per quanto riguarda il monitoraggio con ECG.

Lo studio presenta però anche alcune limitazioni: il registro si basava sulla partecipazione volontaria dei centri selezionati in base alle dimensioni della popolazione dei Paesi partecipanti per garantire una buona rappresentatività della coorte osservata, ma non tutti i centri contattati hanno poi, effettivamente, contribuito al registro nella parte pilota; inoltre, tutti i centri selezionati rientravano tra quelli con maggior competenza, perciò il rischio è che la pratica clinica quotidiana risulti poi effettivamente peggiore. Durante il follow-up sono stati persi 91 pazienti (6,5%) e questo per uno studio osservazionale può comportare degli errori nella valutazione complessiva, anche se non sono state riscontrate differenze cliniche significative tra i pazienti persi nel follow-up e quelli seguiti fino al termine dello studio. Il periodo di follow-up per valutare l'efficacia della procedura è piuttosto breve, non permettendo una valutazione a lungo termine dell'ablazione transcateretere; infine non è stata proposta alcuna raccomandazione sul monitoraggio post-ablazione delle aritmie.

In conclusione, questo studio rispecchia ragionevolmente la pratica clinica nell'uso dell'ablazione transcateretere per il trattamento della AFib in Europa ed offre un profilo epidemiologico dettagliato. Questi dati possono fornire informazioni utili a disegnare strategie di trattamento nei diversi paesi europei, nonché evidenziano questioni cliniche rilevanti sul monitoraggio ottimale post-procedura o la necessità di terapia anticoagulante, due punti che dovranno essere stabiliti da futuri programmi strategici ad hoc.

Parole chiave: fibrillazione atriale, ablazione transcateretere, registro prospettico

Conflitto d'interesse: nessun conflitto d'interesse dichiarato

Riferimento bibliografico:

Arbelo E et al., The Atrial Fibrillation Ablation Pilot Study: an European Survey on Methodology and Results of Catheter Ablation for Atrial Fibrillation: conducted by the European Heart Rhythm Association, Eur Heart J 2014

**Meta-analisi sull'effetto dell'iniezione automatizzata di mezzo di contrasto rispetto all'iniezione manuale e al volume di soluzione di contrasto nel rischio di nefropatia indotta da mezzo di contrasto**

A cura della Dott.ssa Maria Cecilia Giron

Negli ultimi anni l'uso di iniettori automatizzati di mezzo di contrasto (ACI) sembra determinare la somministrazione di un ridotto volume di soluzione di mezzo di contrasto per la cateterizzazione diagnostica rispetto all'iniezione manuale. Tuttavia, a tutt'oggi, non sono noti, in termini assoluti, gli effetti di ACI sul volume somministrato di soluzione del mezzo di contrasto nell'angiografia coronarica.

Lo scopo di questa meta-analisi è stata la valutazione dell'effetto di ACI rispetto all'iniezione manuale nella riduzione del volume iniettato di soluzione di mezzo di contrasto e nell'incidenza di nefropatia indotta da mezzo di contrasto (CIN).

Nell'aprile del 2013, due autori hanno eseguito in maniera indipendente una ricerca sistematica della letteratura utilizzando le banche dati MEDLINE, ClinicalTrials.gov e Cochrane Library, recuperando e valutando articoli potenzialmente rilevanti che riportassero informazioni sul confronto fra ACI ed iniezione manuale, e possibilmente anche sul volume somministrato di soluzione di mezzo di contrasto ed il tasso di insorgenza di CIN. Sono stati inclusi nell'analisi gli studi che riportavano il volume somministrato di soluzione di mezzo di contrasto con iniezione manuale rispetto a quella con ACI in pazienti sottoposti ad angiografia coronarica e/o specifico intervento di rivascularizzazione coronarica percutanea (PCI). I criteri di esclusione sono stati:

l'assenza dell'uso dell'iniezione manuale o del valore di volume iniettato di soluzione di mezzo di contrasto impiegato. La valutazione della differenza media pesata di volume somministrato di soluzione di mezzo di contrasto è stata calcolata con l'uso di modelli ad effetti casuali per mezzo del software RevMan versione 5.4.1. Questa meta-analisi è stata eseguita seguendo le linee guida del QUOROM statement (Lancet 1999;354:1896-1900) e la qualità degli studi è stata stimata con l'uso dei criteri di Jadad (Control Clin Trials 1996;17:1-12).

Sono stati identificati un totale di 62 articoli durante la ricerca iniziale. Tra questi sono stati esclusi 52 studi perché i) non rientravano nei criteri di inclusione; ii) non riportavano informazioni di angiografia coronarica; iii) non avevano incluso un braccio di confronto; iii) non riportavano dati sul volume di soluzione del mezzo di contrasto. I 10 studi rimanenti, costituiti da 6 trial clinici randomizzati, 3 studi di coorte retrospettivi ed 1 studio con i pazienti divisi secondo le preferenze del cardiologo, sono stati impiegati per la meta-analisi. Un totale di 76.694 pazienti sono stati analizzati, di cui 20.099 erano stati trattati con ACI e 59.595 con iniezione manuale. Fra i due gruppi di soggetti non sono state rilevate differenze significative in termini di caratteristiche demografiche e di genere. La meta-analisi ha evidenziato una riduzione del volume di soluzione di mezzo di contrasto pari a 45 ml (95%CI = -54 - -35;  $p < 0,001$ ) nel braccio trattato con ACI e una diminuzione dell'incidenza di CIN pari al 15% (OR = 0,85; 95%CI = 0,78-0,93;  $p < 0,001$ ). Negli studi analizzati sono state impiegate tre tipologie di procedure: angiografia coronarica, angiografia coronarica con specifico PCI o solo PCI. L'uso di ACI ha determinato una significativa riduzione di CIN (OR = 0,75; 95%CI = 0,63-0,90;  $p < 0,001$ ) solo in seguito ad angiografia coronarica con specifico PCI ma non in seguito a solo angiografia coronarica (OR = 0,81; 95%CI = 0,60-1,08;  $p = 0,16$ ) o solo PCI (OR = 0,90; 95%CI = 0,80-1,01;  $p = 0,08$ ).

I risultati di questa meta-analisi devono essere interpretati con cautela poiché la maggior parte dei pazienti costituenti la popolazione considerata deriva da solo 2 studi, di cui uno retrospettivo e l'altro prospettico ma senza informazioni in quest'ultimo sulla metodologia di assegnazione dei pazienti ai due bracci. Gli autori, pur evidenziando che solo in 2 studi dei 10 analizzati sono state applicate tecniche di randomizzazione, ritengono che questo aspetto non abbia influito sulla validità dei risultati della meta-analisi.

In conclusione, la presente meta-analisi evidenzia che l'uso di ACI nelle procedure angiografiche è una strategia efficace per ridurre significativamente il volume somministrato di soluzione di mezzo di contrasto al paziente e l'incidenza di CIN.

Conflitto d'interesse: nessuno dichiarato.

Parole chiave: iniettore automatizzato di mezzo di contrasto, angiografia, iniezione manuale.

Riferimento bibliografico:

Minsinger K et al. Meta-analysis of the effect of automated contrast injection devices versus manual injection and contrast volume on risk of contrast-induced nephropathy. Am J Cardiol. 2014;113:49-53.

**Approvazione da parte dell'FDA di dispositivi elettronici cardiaci impiantabili con documentazione standard (PMA) e approvazione supplementare: anni 1979-2012**  
A cura del Dott. Dario Botti

L'FDA approva la commercializzazione di dispositivi medici ad alto rischio come device impiantabili attivi - CIED - (es. pacemaker, defibrillatori impiantabili e stimolatori per risincronizzazione cardiaca) con procedure di approvazione premarketing (PMA), durante le quali il fabbricante presenta il device fornendo dati di sicurezza ed efficacia. Tuttavia, solo il 14% dei device ad alto rischio viene sottoposto ad uno studio randomizzato controllato condotto, tra l'altro, non in doppio cieco. Nonostante questa percentuale così bassa, meno dell'1% dei dispositivi medici viene approvato utilizzando un iter registrativo considerato rigoroso. Per device a rischio basso/moderato si può ricorrere alla procedura 510(k), che permette la registrazione dei device nel caso in cui venga dimostrata una sostanziale

equivalenza con device già esistenti, anche senza la presentazione di test clinici addizionali. Un altro iter registrativo prevede la presentazione di integrazioni all'applicazione originale, utilizzate, di solito, per eventuali modifiche di design del device presentato precedentemente all'FDA.

L'obiettivo dell'indagine è stato caratterizzare la prevalenza e le caratteristiche delle variazioni di autorizzazione dei CIED effettuate attraverso il processo PMA di integrazioni all'applicazione originale.

Utilizzando il database dell'FDA sono state analizzate tutte le approvazioni di CIED effettuate mediante approvazioni premarketing con integrazioni all'applicazione originale dal 1979 al 2012. Per ogni supplemento sono stati analizzati le date di approvazione, il tipo di integrazione fornito al FDA (panel-track, con notifica a 0, 30 o 180 giorni o con integrazione speciale) e il tipo di modifica. Sono stati calcolati il numero di integrazioni approvate per ogni approvazione premarketing e il trend di analisi relativo alle diverse integrazioni alla PMA; per quanto riguarda la modalità di approvazione a 180 giorni, che di solito porta a cambiamenti notevoli, sono stati raccolti i dati relativi alla frequenza della presentazione dei dati stessi.

Dal 1979 al 2012 l'FDA ha concesso l'autorizzazione a 5829 approvazioni supplementari per 77 dispositivi impiantabili attivi, con una mediana di 50 integrazioni per PMA (interquartile range [IQR], 23-87). Escludendo i cambiamenti che non coinvolgevano la fabbricazione del device, il numero di integrazioni approvate ogni anno è stato stabile, con un numero di 2,6 integrazioni per PMA all'anno. L'approvazione premarketing ha registrato la presentazione di integrazioni addizionali per device per un periodo avente una mediana di 15 anni (IQR, 8-20) e il 79% dei 77 dispositivi approvati per via standard ha poi presentato almeno un supplemento durante il 2012.

Il 37% delle integrazioni addizionali è stato presentato per una modifica nel design del dispositivo. Fra le integrazioni presentate a 180 giorni nel triennio 2010-2012, il 23% (15/64) ha incluso nuovi dati clinici a supporto di efficacia e sicurezza.

Molti modelli di dispositivi impiantabili attivi utilizzati dai clinici sono stati approvati con processo PMA integrativo. Molti nuovi modelli di device sono stati giudicati dall'Agenzia sicuri ed efficaci senza la necessità di fornire nuovi dati clinici, rinforzando così l'importanza di una rigida sorveglianza postmarketing relativa ai device stessi.

L'editoriale di SN Goodman RF Redberg sottolinea come la procedura con presentazione di integrazioni venga spesso utilizzata per la registrazione di device "molto differenti dagli originali", ribadendo che l'approvazione avviene senza la presentazione di alcun test clinico e basandosi solo su giudizi effettuati dall'FDA.

Conflitto d'interesse: alcuni autori dichiarano di essere consulenti dell'FDA.

Parole chiave: Approvazione da parte dell'FDA, iter regolativi, dispositivi medici

Riferimenti bibliografici:

Rome et al. FDA Approval of Cardiac Implantable Electronic Devices via Original and Supplement Premarket Approval Pathways. JAMA. 2014; 311 :385-91. Goodman SN & Redberg RF. Opening the FDA black box. JAMA. 2014; 311: 361-3.

---

## SIF FARMACI IN EVIDENZA

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

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

---

Direttore responsabile	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Vice-Direttore	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
Coordinatori	Prof.ssa Annalisa Capuano (II Università di Napoli), Dott.ssa Ariana Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott. Dario Botti (Università di Milano) Dott.ssa Ilaria Campesi (Università di Sassari) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova) Dott.ssa Francesca Groppa (Università degli Studi di Padova) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Dott.ssa Concetta Rafaniello (II Università degli Studi di Napoli) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa) Dott.ssa Eleonora Veglia (Università di Torino)

---

[Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF](#)

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

Contatti: [webmaster@sifweb.org](mailto:webmaster@sifweb.org)

---



### Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

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

---

### DI SCLAMER – Leggere attentamente

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

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet [www.sifweb.org](http://www.sifweb.org) informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione. In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura. La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative,

informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia. IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI. SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto. Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica ([webmaster@sifweb.org](mailto:webmaster@sifweb.org)), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali. Nulla su [http://www.sifweb.org/farmaci/info\\_farmaci.php](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php), sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro. Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF – Farmaci in Evidenza" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

---

### RICEZIONE NEWSLETTER

Nella consapevolezza che le e-mail indesiderate sono oggetto di disturbo, vi informiamo che il vostro indirizzo viene conservato e trattato nel rispetto del DL 196/03 ed in qualsiasi momento potrà esserne richiesta la modifica o cancellazione come previsto dall'articolo 13. Tutti i destinatari della e-mail sono in copia nascosta (Privacy L. 75/96). Qualora non intendeste ricevere ulteriori comunicazioni vi preghiamo di inviare una risposta all'indirizzo [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it) con oggetto: CANCELLA.

---

---