



Newsletter numero 216 dell' 01.08.2017

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

- o Rischio cardiovascolare e cerebrovascolare dei FANS e dei COX-2 inibitori- evidenze recenti e implicazioni pratiche
- o Conoscenza, atteggiamento e pratica degli operatori sanitari verso infliximab e insulina glargine biosimilari: risultato di un sondaggio web nel Regno Unito
- o Discontinuità, aderenza al trattamento ed efficacia real-world in pazienti trattati con Ledipasvir/Sofosbuvir negli Stati Uniti
- o Efficacia, sicurezza e persistenza della terapia a lungo termine con evolocumab. Risultati a 4 anni dello studio di estensione OSLER-1
- o Rischio specifico correlato all'età, gravità, durata ed esito legati al sanguinamento conseguente a terapia antiaggregante a lungo termine successiva a eventi vascolari: studio di coorte basato sulla popolazione
- o Cannabis e il trattamento del dolore cronico non trattabile: un'analisi retrospettiva

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

- o Analisi del processo di definizione delle misure di esito clinicamente rilevanti nell'Health Technology Assessment di dispositivi medici
- o Un nuovo sistema per l'Health Technology Assessment per i dispositivi: i primi 5 anni

Rischio cardiovascolare e cerebrovascolare dei FANS e dei COX-2 inibitori- evidenze recenti e implicazioni pratiche*A cura del Prof Domenico Motola*

L'utilizzo dei farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) può essere associato a una varietà di effetti indesiderati che riguardano l'apparato gastrointestinale, quello cerebrovascolare, i reni, il fegato ecc. Per molti anni, l'interesse clinico principale ha riguardato la riduzione del rischio e delle conseguenze cliniche del sanguinamento gastrointestinale, considerato il più frequente effetto indesiderato di questa classe di farmaci. Negli anni recenti, le agenzie regolatorie internazionali hanno rivolto il loro interesse verso il potenziale pro-trombotico dei FANS. Nel 2004, il rofecoxib (un COX-2 inibitore selettivo) venne ritirato dal commercio a livello mondiale per un rischio aumentato di tossicità cardiovascolare (CV). Infatti, il blocco della COX-2 può comportare danni all'endotelio, con un conseguente stato pro-trombotico che può aumentare il rischio cardiovascolare. Ulteriori evidenze scientifiche hanno dimostrato che anche i FANS non selettivi come il diclofenac, alte dosi di ibuprofene e altri, possono aumentare il rischio CV, specialmente quando utilizzati per lunghi periodi di tempo. Sebbene tale rischio sia considerato relativamente basso, l'ampio uso mondiale di questi farmaci rende tale rischio clinicamente rilevante. Anche la dose e la durata dell'esposizione ai FANS possono avere conseguenze sul rischio CV. È infatti noto che i FANS vengono utilizzati a dosaggi generalmente superiori rispetto a quelli effettivamente necessari tanto che la FDA ha recentemente ricordato di utilizzare questi farmaci alla dose efficace più bassa per il più breve tempo possibile.

L'obiettivo del presente studio è di fornire una descrizione delle attuali evidenze di letteratura sul profilo di sicurezza dei FANS dal punto di vista della loro tollerabilità gastrointestinale e cerebrovascolare al fine di supportare una prescrizione appropriata di questi farmaci minimizzando il rischio di effetti indesiderati.

Disegno dello studio ed end-point

È stata eseguita una rassegna della letteratura rilevante aggiornata al 2016 utilizzando parole chiave quali "FANS, rischio cardiovascolare e farmaci antiinfiammatori, inibitori COX-2, COX-2 e rischio cardiovascolare, FANS ed EMA, paracetamolo e COX-2, FANS e raccomandazioni". È stata data priorità alle evidenze provenienti da studi clinici controllati e randomizzati e da meta-analisi.

Risultati e discussione

Per quanto riguarda il meccanismo della tossicità CV, è stato ipotizzato che il rischio CV associato ai FANS sia derivante dal grado di inibizione della COX-1 e della COX-2 che determina la inibizione dell'effetto antitrombotico della prostaciclina e del trombossano A2. L'aumentata reattività piastrinica dovuta all'azione dei FANS sulla prostaciclina potrebbe essere controbilanciata dalla inibizione concomitante della COX-1. Tuttavia, ad eccezione di basse dosi di acido acetilsalicilico (ASA), i FANS, selettivi e non, non sembrano essere in grado di inibire la COX-1 in maniera tale da inibire gli effetti pro-aggregatori del trombossano A2. Per i FANS, il tasso di inibizione delle COX, espresso come tasso IC80 (concentrazione necessaria a inibire l'80% dell'attività enzimatica) del rapporto COX-2/COX-1: un valore più basso di IC80 indica un maggiore effetto inibitorio sui COX-2. I FANS più utilizzati possono essere classificati secondo il valore del loro tasso IC80 come segue: etoricoxib < meloxicam < nimesulide < celecoxib < diclofenac < piroxicam, < ibuprofene e altri, quindi l'etoricoxib è l'inibitore COX-2 più potente e il ketorolac il meno potente. Quindi sulla base di tali dati, tanto maggiore è l'effetto sulla COX-2 tanto maggiore è il rischio trombotico del singolo FANS. Tuttavia, come dimostrano alcune recenti evidenze, sebbene la nimesulide manifesti una forte selettività d'azione verso la COX-2 essa, al contrario degli inibitori COX-2, non presenta tossicità CV e cerebrovascolare significativa. Per l'associazione tra uso di FANS ed eventi cerebrovascolari le evidenze sono contrastanti, pertanto al momento si può solo suggerire la prescrizione di analgesici alternativi ai FANS nei pazienti ad alto rischio. A tale effetto concorrono l'inibizione degli enzimi COX e la conseguente azione inibitoria sulla sintesi di prostaglandine con conseguente vasocostrizione e l'aumento del volume circolante per compromissione dell'escrezione di sodio. È noto che i FANS possono ridurre l'efficacia della maggior parte dei

farmaci antiipertensivi. Nella pratica clinica quotidiana sono disponibili numerose molecole, formulazioni e dosaggi di FANS. La scelta del medicinale più appropriato dipende dalle caratteristiche del paziente: in particolare, sarà necessario valutare la sua età, la eventuale presenza di disturbi gastrointestinali pregressi (come l'ulcera), di patologie cardio e cerebrovascolari, la presenza di danni renali e di ipertensione e l'uso concomitanti di altri farmaci come i corticosteroidi, gli anticoagulanti, i farmaci antiipertensivi e altri. Per la scelta del FANS, le evidenze di efficacia delle varie molecole e i diversi profili di tossicità gastrointestinale e cerebrovascolare consentono di personalizzare la terapia. Quando ad esempio non vi sia un elevato rischio cardiovascolare si potrebbe utilizzare l'etoricoxib, il celecoxib, l'ibuprofene mentre in pazienti con fattori di rischio gastrointestinali si deve prendere in considerazione l'uso concomitante di PPI. In caso di significativi fattori di rischio cardiovascolari andrebbero evitati il diclofenac, alte dosi di ibuprofene e i COX-2 inibitori. In quest'ultimo caso, sulla base dei dati attuali, andrebbe utilizzato il naprossene per il più breve tempo possibile.

In conclusione, a conferma delle evidenze più recenti, tutti i FANS sono associati a rischi variabili di tossicità gastrointestinale, cardiovascolare e renale. La scelta del farmaco dipende dalle condizioni del singolo paziente ma per tutti vale la raccomandazione di prescrivere la dose efficace più bassa per il minor tempo possibile.

Parole chiave

FANS, inibitori COX-2, rischio cardiovascolare, rischio gastrointestinale.

Conflitti d'interesse

AF, FL, PLA, dichiarano conflitti di interesse. DG dichiara di non avere conflitti di interesse.

Riferimento bibliografico

Fanelli A, Ghisi D, Aprile PL, Lapi F. Cardiovascular and cerebrovascular risk with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase 2 inhibitors: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Drug Saf.* 2017 Jun;8(6):173-182. doi: 10.1177/2042098617690485.

Conoscenza, atteggiamento e pratica degli operatori sanitari verso infliximab e insulina glargine biosimilari: risultato di un sondaggio web nel Regno Unito

A cura del Dott. Fausto Chiazza

I biosimilari sono un analogo senza brand di farmaci biologici approvati e brevettati.

Dal 2006, 28 biosimilari (analoghi a 11 molecole attive) sono state approvate in Europa, ma il recepimento dei vari biosimilari è variato tra i diversi paesi.

Tutti i professionisti del settore sanitario (healthcare professionals, HCP) possono imbattersi in pazienti per i quali è stato o potrebbe essere prescritto un biosimilare.

La variabilità nell'utilizzo dei biosimilari suggerisce che, nonostante la ricchezza della letteratura clinica e scientifica, i documenti regolatori e il parere di esperti sui biosimilari inizialmente approvati (somatropina, epoetina e filgrastim), sono ancora presenti alcune riserve sull'uso di questi farmaci e di biosimilari più recenti (infliximab e insulina glargine).

Una ricerca della letteratura ha rilevato solo 12 studi sulle conoscenze e sulla comprensione da parte degli HCP dell'infliximab e dell'insulina glargine biosimilari prima e dopo la loro introduzione.

Solo 3 dei 12 studi disponibili sono stati condotti in Europa. Due si sono concentrati sull'utilizzo di biosimilari tra i reumatologi, mentre uno si è concentrato sull'evoluzione della conoscenza riguardo i biosimilari tra specialisti delle malattie intestinali infiammatorie. Nessuno degli studi citati ha messo a fuoco o ha confrontato le preoccupazioni degli HCP riguardo la sicurezza e l'efficacia quando si considera l'inizio di una terapia con biosimilari o il passaggio dei pazienti ai biosimilari.

Questo studio ha voluto esplorare le conoscenze, gli atteggiamenti e le pratiche dei

professionisti nel settore sanitario sui biosimilari in generale nella pratica clinica negli United Kingdom, con un particolare approfondimento e confronto con l'utilizzo di biosimilari di infliximab e di insulina glargine negli ospedali del Regno Unito.

Questo studio tratta di un sondaggio web non intervistativo, anonimo, auto-amministrato tra gli HCP nel Regno Unito. Questo sondaggio è stato condotto per 5 mesi, dall'8 agosto 2016 all'8 gennaio 2017.

Specialisti (consulenti, farmacisti e infermieri) in dermatologia, diabetologia, gastroenterologia e reumatologia hanno ricevuto il sondaggio. L'indagine è stata un'inchiesta chiusa e lo strumento di indagine è stato progettato per consentire l'inserimento solo di questionari completamente compilati per l'analisi.

Un questionario di 11 domande è stato sviluppato ispirandosi ai temi emergenti nella letteratura corrente sui biosimilari e progettato utilizzando un sito web elettronico. Sono stati utilizzati il database di ricerca online EBSCO e il database di ricerca online di PubMed.

L'indagine è stata pilotata su un piccolo numero di HCP e adeguatamente rivisto per eliminare la ridondanza e le domande difficili o ambigue. I questionari non chiedevano informazioni personali.

I dati sull'utilizzo di infliximab e dell'insulina glargine da parte di specialisti negli ospedali britannici sono stati prelevati dal Software DEFINE, un database di prescrizione della NHS di uso medicinale che raccoglie dati da circa 120 ospedali.

Un totale di 234 HCP ha partecipato all'indagine e le risposte sono state distribuite in modo relativamente equo tra le varie specialità. La maggior parte delle risposte (64%) (n=150) proveniva dai consulenti. La maggior parte dei partecipanti al sondaggio (64%, n=150) erano HCP appartenenti a centri ospedalieri generali, seguiti da centri terapeutici centrali (30%, n=70), mentre i rimanenti erano appartenenti a centri di cure primarie o altro (6%, N=14).

La maggior parte dei partecipanti al sondaggio (72%) riteneva che i biosimilari fossero copie analoghe di medicinali biologici, mentre il 18% pensava che fossero medicinali generici, l'1% li riteneva nuovi farmaci biologici e il 3% pensava fossero farmaci contraffatti.

Una gran parte degli intervistati (75%) era consapevole che i biosimilari fossero disponibili sul loro formulario locale.

I consulenti di gastroenterologia erano i più frequenti prescrittori di biosimilari (prescrivendo biosimilari ogni giorno o settimana), seguiti da reumatologi e diabetologi. I dermatologi prescrivevano i biosimilari meno frequentemente.

L'analisi dell'utilizzo dell'infliximab per specialistica in UK ha dimostrato che rispetto ad altre specialistiche, i gastroenterologi hanno avuto il massimo utilizzo dell'infliximab (67%), seguiti da reumatologi (27%) e dermatologi (6%). Ulteriori analisi sull'utilizzo di infliximab e insulina glargine biosimilari per specialistica negli ospedali britannici hanno mostrato che, rispetto alle altre specialità, i gastroenterologi riportavano il più alto incremento di utilizzo dei biosimilari infliximab (14%) nel 2015 a (62%) nel 2016, seguiti da reumatologi 6% -39%. Al contrario, i dermatologi avevano l'utilizzo più basso dell'infliximab biosimilare (6% nel 2015 e 35% nel 2016). I diabetologi, infine, hanno impiegato l'insulina glargine biosimilare per lo 0,5% (2015) e il 9% (2016).

La maggior parte dei consulenti gastroenterologici non aveva nessuna o minore preoccupazione circa la sicurezza (95%) e l'efficacia (90%) dei biosimilari quando si avvia il trattamento o quando commutano i pazienti da originale a biosimilare (95%, 93% rispettivamente). Allo stesso modo, una grande percentuale di consulenti di reumatologia non aveva preoccupazioni circa la sicurezza e l'efficacia all'inizio del trattamento (92%, 88% rispettivamente). Al contrario, i reumatologi hanno avuto grandi preoccupazioni circa la sicurezza (53%) e l'efficacia (55%) quando commutavano i pazienti da originale a biosimilare, anche se questi motivi non hanno impedito la commutazione dei pazienti se non per una piccola percentuale (2% sulla sicurezza e 9% sull'efficacia).

Fattori come la politica locale, il potenziale risparmio di costi per la loro organizzazione e robusti dati di costo-efficacia per i biosimilari contro i farmaci di marca sono risultati solo marginali o meno importanti. Il risparmio sui costi per l'organizzazione degli intervistati ha invece influenzato la prescrizione se questi risparmi vengono investiti nel dipartimento dei prescrittori stessi.

Il personale sanitario britannico ha una buona comprensione dei biosimilari e li considera

importanti come misura di risparmio.

Vi sono variazioni significative tra le specializzazioni nell'atteggiamento rispetto all'uso dei biosimilari, che si riflette anche nei dati di utilizzazione effettivi. I gastroenterologi e i reumatologi hanno maggiori probabilità di utilizzo di un biosimilare rispetto ad altre specialità, ma i reumatologi hanno più preoccupazioni rispetto ai gastroenterologi quando devono commutare la terapia dei pazienti da originali a biosimilari.

Parole chiave: Biosimilari, Sondaggio

Conflitti d'interesse: Nessuno

Riferimenti bibliografici: Stephen R Chapman, Raymond W Fitzpatrick and Mohammed I Aladul Knowledge, attitude and practice of healthcare professionals towards infliximab and insulin glargine biosimilars: result of a UK web-based survey. *BMJ Open*. 2017 Jun 21;7(6):e016730

Discontinuità, aderenza al trattamento ed efficacia *real-world* in pazienti trattati con Ledipasvir/Sofosbuvir negli Stati Uniti

A cura della Dott.ssa Benedetta Ferrara

L'epatite C rappresenta la prima causa di trapianto di fegato e tumore epatico ed è associata ad un'elevata mortalità. Circa 3.6 milioni di persone negli Stati Uniti hanno sviluppato anticorpi anti-virus dell'epatite C (HCV) e 2.7 milioni sono correntemente infettati dal virus. Spesso le infezioni da HCV si presentano senza sintomi o con sintomi non specifici e pertanto vengono diagnosticate quando il danno epatico è già stato raggiunto. Il trattamento standard si basa sull'utilizzo di una cura virologica, definita sustained virologic response (SVR), in grado di ridurre il rischio di mortalità, cirrosi e tumore epatico. HCV è geneticamente eterogeneo e le linee guida preliminari per il regime terapeutico sono basate sul genotipo. In particolare ledipasvir/sofosbuvir (LDV/SOF) è un trattamento interferon-free per i pazienti infettati da HCV genotipo 1. Vi sono pochi dati sull'aderenza e sulla discontinuità al trattamento con LDV/SOF nella pratica clinica.

Lo scopo di questo studio è stato quello di analizzare la discontinuità e l'aderenza al trattamento in pazienti in cura con LDV/SOF negli Stati Uniti. Inoltre lo studio aveva l'obiettivo di valutare i fattori associati alla discontinuità e l'efficacia *real-world* del trattamento.

È stato condotto uno studio retrospettivo utilizzando dati di visite mediche (tra cui la classificazione internazionale della malattia, la revisione Ninth, la clinical modification diagnosis (ICD-9-CM) ed i codici di procedura) e farmaceutiche (tra cui i codici nazionali dei farmaci) ed anche risultati di laboratorio provenienti da due database della sanità (Optum Research Database e Impact National Benchmark Database). I dati ottenuti da ogni paziente erano relativi al periodo compreso tra il 1 novembre 2013 e il 30 giugno 2015.

Sono stati inclusi nello studio i pazienti che riportavano uno o più richiami farmaceutici per LDV/SOF da ottobre 2014 (data di approvazione della FDA) a giugno 2015. La data di riferimento è stata definita dal primo richiamo farmaceutico per LDV/SOF durante il periodo del reclutamento dei pazienti. I pazienti, di almeno 18 anni di età, dovevano essere in copertura medica e farmaceutica almeno da 12 mesi prima della data di riferimento e fino all'interruzione del trattamento. Lo score di comorbidità Quan-Charlson e l'algoritmo di gravità a livello epatico sono stati calcolati durante il periodo precedente alla data di riferimento. La presenza di condizioni o eventi clinicamente rilevanti in questo periodo è stata valutata secondo la diagnosi ICD-9-CM ed i codici medici di procedura. Come risultati di laboratorio sono stati presi in esame i livelli di alanina ed aspartato aminotransferasi e la conta piastrinica. L'aspartato aminotransferasi/piastrine ratio index (APRI) era classificato come: assenza di fibrosi/fibrosi minimale (<0.5); fibrosi moderata (0.5-1.5); fibrosi significativa (>1.5). In base ai risultati di alanina ed aspartato aminotransferasi e della conta piastrinica, la fibrosi-4 (FIB-4) è stata calcolata e definita come fibrosi minimale (<1.45), moderata (1.45-3.25) e significativa (>3.25).

Il completamento del trattamento e l'aderenza alla durata di trattamento attesa sono stati definiti come un ciclo intero di trattamento secondo le linee guida IDSA/AASLD ed di FDA.

L'aderenza alla durata di trattamento attesa è stata valutata comparando la durata corrente a quella attesa. La durata di trattamento attesa è stata calcolata secondo le linee guida IDSA/AASLD, considerando il genotipo HCV, il livello di RNA HCV, lo status di trattamento ed una diagnosi di cirrosi a livello basale. La durata di trattamento osservata è stata calcolata a partire dal numero totale di giorni in cura con LDV/SOF fino all'interruzione. La SVR è stata definita nella proporzione di pazienti che riportavano livelli di RNA HCV inferiori al limite di quantizzazione calcolato più di 12 settimane dopo il termine del trattamento (SVR12).

E' stata utilizzata la regressione logistica come metodo statistico per identificare i fattori associati al completamento del trattamento, aggiustando in base alle caratteristiche del paziente.

Tra i 3438 pazienti selezionati che assumevano anti-virali diretti orali, 1483 erano in cura con LDV/SOF. L'età media dei pazienti era 59.7 anni ed il 63.9% era costituito da individui di sesso maschile; una buona proporzione (51.9%) possedeva un'assicurazione commerciale ed era naive per il trattamento. In 46.1% dei pazienti è stata registrata una cirrosi o una malattia a stadio epatico finale ed il 7.6% era affetto da HIV/AIDS, mentre il 35% ed il 32.6% manifestavano depressione e ansietà. Nei pazienti con un valido APRI (n=674) il 60.7% riportava una fibrosi moderata, mentre nei pazienti con un valido FIB-4 (n=675), il 71.6% riportava evidenza di fibrosi grave.

Il 49.9% dei pazienti che erano stati selezionati per un trattamento di 8 settimane è stato trattato per un periodo di tempo più lungo. La maggior parte dei pazienti con una durata di trattamento attesa di 12 e 24 settimane è risultata aderente alla durata attesa (99.8% e 76%, rispettivamente). Tra i 1100 pazienti con durata di trattamento attesa nota, il tasso di interruzione totale era 3.0%, ma aumentava per le durate attese più lunghe.

Gli odds ratio (OR) relativi al trattamento completato erano più bassi nei pazienti che avevano ricevuto un precedente trattamento per HCV (OR 0.12, p<0.001) ed in quelli con copertura assicurativa Medicare (OR 0.382, p=0.039), ed i soggetti di sesso maschile erano risultati maggiormente in grado di completare il trattamento rispetto a quelli di sesso femminile (OR 3.235, p=0.003).

Nei pazienti che avevano riportato risultati di laboratorio completi e validi (n=85), la sopravvivenza complessiva SVR è stata 89.4%. La SVR è risultata più alta tra i pazienti con una durata di trattamento di 12 settimane (92.9%) e più bassa tra quelli con una durata di 8 settimane (75.0%).

I risultati di questo studio hanno mostrato che metà dei pazienti che erano stati attribuiti ad un trattamento di 8 settimane con LDV/SOF sono stati trattati più a lungo, mentre la maggior parte dei pazienti con un regime di 12 settimane è risultata aderente alla durata di trattamento attesa. La SVR12 complessiva è stata 89.4%.

Parole chiave: ledipasvir/sofosbuvir, virus dell'epatite C, sustained virologic response

Conflitto di interessi: Michael Hull Jeff McPheeters, Dr. Kay Schwebke e Dr. Puenpatom sono lavoratori presso Optum e sono stati finanziati da Merck & Co., Inc. per condurre lo studio.

Riferimenti bibliografici:

Puenpatom A, Hull M, McPheeters J, Schwebke K. Treatment Discontinuation, Adherence, and Real- World Effectiveness Among Patients Treated with Ledipasvir/Sofosbuvir in the United States. Infect Dis Ther. 2017 June 1;

Efficacia, sicurezza e persistenza della terapia a lungo termine con evolocumab. Risultati a 4 anni dello studio di estensione OSLER-1

A cura della Dott.ssa Cristina Scavone

Nel corso delle ultime tre decadi, la somministrazione di terapie ipolipemizzanti ha consentito di migliorare notevolmente gli *outcome* cardiovascolari in pazienti con ipercolesterolemia.

Sebbene numerosi studi abbiano ampiamente dimostrato il buon profilo rischio/beneficio della terapia con statine, il rischio di complicanze cardiovascolari rimane alto in alcune popolazioni di pazienti; vi è, inoltre, un sottogruppo di pazienti che non assume statine per motivi correlati alla tollerabilità. Negli ultimi anni, l'approvazione degli anticorpi monoclonali evolocumab ed alirocumab, in grado di inibire la proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9 (PCSK9) e prevenire, in tal modo, il suo legame al recettore per le lipoproteine a bassa densità (LDL-R), ha rappresentato una svolta nel trattamento della ipercolesterolemia. Entrambi i farmaci sono indicati nel trattamento dell'ipercolesterolemia in pazienti con patologia cardiovascolare o ipercolesterolemia eterozigote (evolocumab è approvato anche per la forma omozigote) con controllo non adeguato dei livelli di C-LDL, nonostante la massima dose tollerata di statine. Ad oggi, i dati relativi all'efficacia ed alla sicurezza a lungo termine degli inibitori della PCSK9 sono piuttosto scarni.

Al fine di valutare l'efficacia, la sicurezza e la persistenza al trattamento con evolocumab in pazienti precedentemente inclusi in uno dei 5 studi clinici di fase II, è stato avviato, nell'ottobre 2011, lo studio di estensione OSLER-1. Lo studio è tuttora in corso; i dati qui presentati sono relativi ai primi 4 anni.

I pazienti, arruolati entro 3 giorni dall'ultima visita dello studio di fase II, sono stati randomizzati in rapporto 2:1 a ricevere evolocumab 420 mg per via sottocutanea una volta al mese in aggiunta alla terapia standard (SOC) o la sola SOC; dopo il primo periodo controllato, i pazienti trattati con la sola SOC per 52 settimane potevano assumere evolocumab. L'obiettivo primario dello studio è stata la valutazione degli effetti della somministrazione di evolocumab a lungo termine, in termini di cambiamenti delle concentrazioni di C-LDL, C-HDL, apolipoproteina B, colesterolo totale e lipoproteina (a). Gli endpoint di sicurezza hanno, invece, incluso l'incidenza di eventi avversi (*adverse event* - AE), AE gravi ed AE che hanno determinato la sospensione del trattamento, anomalie nei valori di creatininchinasi e funzionalità epatica, incidenza di pazienti che ha sviluppato anticorpi anti-evolocumab (anticorpi "binding" o "neutralizzanti"). Gli AE di interesse hanno incluso diabete di nuova insorgenza, reazioni al sito di iniezione, AE neuro-cognitivi e cardiovascolari; tali eventi sono stati analizzati in termini di tasso di eventi per anno-esposizione in modo da valutare una possibile correlazione tempo-dipendente tra l'esposizione ad evolocumab e l'evento. L'analisi della sospensione della terapia con evolocumab è stata condotta utilizzando un modello di regressione di Cox. Dei 1255 pazienti che hanno ricevuto almeno una dose di evolocumab, 268 (21%) hanno sospeso la terapia.

Dei pazienti arruolati nello studio OSLER-1 (n=1.324), 882 sono stati randomizzati a ricevere la terapia con evolocumab in associazione a SOC e 442 la sola SOC. Dei 1.255 pazienti che hanno ricevuto almeno una dose di evolocumab, 886 assumevano contemporaneamente una statina e 171 ezetimibe.

Alla data di agosto 2016, le misure dei livelli ematici di lipidi erano disponibili per 1.215 (92%), 1.122 (85%), 1.057 (80%) e 812 (61%) pazienti, rispettivamente, a 1, 2, 3 e 4 anni di follow-up. Il valore basale mediano di C-LDL all'arruolamento era pari a 133,0 mg/dL. Dopo la randomizzazione, il trattamento con evolocumab è stato associato a riduzione significativa dei livelli ematici di lipidi entro 12 settimane per i pazienti precedentemente assegnati al placebo. Rispetto al basale, dopo 52 settimane di terapia in aperto, i valori mediani di C-LDL nei pazienti trattati con evolocumab e SOC si sono ridotti del 61% (Intervallo di Confidenza 95%: -63% a -60%) vs 2% (IC95%: -5% a -0.2%) nei pazienti trattati con la sola SOC. I livelli mediani di C-LDL nel gruppo di pazienti trattati con evolocumab e SOC vs la sola SOC sono risultati pari a 53 mg/dL vs 133 mg/dL (P<0,001). Alle settimane 100, 160 e 208 d, la riduzione assoluta mediana dei livelli di C-LDL è stata pari a 76,5, 78,5 e 75 mg/dL, mentre i livelli mediani di C-LDL sono risultati pari a 57, 55 e 60 mg/dL.

Per quel che concerne la sicurezza dei trattamenti, durante il primo anno di esposizione a evolocumab, gli AE sono comparsi nel 79,3% dei pazienti che hanno assunto evolocumab e SOC vs 74% dei pazienti che assumevano la sola SOC. Non sono state riscontrate differenze per quel che concerne il tasso di AE tra i due gruppi (6,9% vs 6,8%). Il tasso di AE annualizzato nel gruppo evolocumab e SOC vs la sola SOC è stato pari a 2,8% vs 4% per la comparsa di diabete di nuova insorgenza, 0,4% vs 0% per eventi avversi neuro-cognitivi e 4,7% vs 8,5% per eventi avversi correlati a disordini di natura muscolare. Non sono state

riscontrate differenze tra i due gruppi, alla 52^a settimana, per quel che concerne le variazioni nell'indice di massa corporea né nei valori di glicemia a digiuno. La comparsa di anticorpi anti-evolocumab è stata alquanto rara. Solo 4 pazienti sono risultati positivi alla comparsa di ADA di tipo "binding", mentre non sono stati identificati anticorpi "neutralizzanti". Gli AE cardiovascolari sono comparsi in 11 pazienti (2,5%) trattati con la sola SOC vs 10 (0,8%) dei pazienti trattati con evolocumab. L'incidenza di tali eventi negli anni 2, 3 e 4 si è mantenuta bassa, attestandosi, rispettivamente, su 1,2%, 1,2% e 0,9%.

Infine, nel corso dei 4 anni di studio, il tasso di persistenza alla terapia con evolocumab è stato pari al 79%.

Lo studio ha riportato i dati relativi a 1.255 pazienti esposti a evolocumab per 44 mesi. L'efficacia di evolocumab si è mantenuta durante tutto il periodo di studio, associandosi ad una riduzione mediana dei livelli di C-LDL del 57%. Tali risultati suggeriscono come la terapia a base di evolocumab possa migliorare gli outcome in pazienti che necessitano di ulteriori riduzione dei livelli di lipidi, nonostante una terapia ipolipemizzante in corso

La comunità scientifica supporta l'utilizzo di inibitori della PCSK9 in pazienti ad alto rischio cardiovascolare. In associazione alla terapia con statine, tali farmaci garantiscono una significativa riduzione dei livelli di C-LDL, non raggiungibile prima del loro avvento. Lo studio OSLER-1 ha mostrato che il trattamento con evolocumab mantiene un buon profilo di efficacia e sicurezza nel tempo, garantendo il mantenimento della riduzione dei livelli di C-LDL per 44 mesi di trattamento in diverse sottopopolazioni di pazienti con ipercolesterolemia. L'incidenza di AE è risultata comparabile tra i gruppi di pazienti trattati con evolocumab e SOC o con la sola SOC; anche il tasso di persistenza è risultato eccellente.

In conclusione, i risultati provenienti da studi clinici a lungo termine, come quelli di OSLER-1, possono fornire importanti informazioni circa l'efficacia e la sicurezza a lungo termine dei farmaci destinati a trattamenti cronici, come nel caso degli inibitori della PCSK9.

Conflitti di interesse: Dr Koren è dipendente di Jacksonville Center for Clinical Research, società che ha ricevuto fondi da Amgen, Pfizer, Sanofi, and Regeneron. Dr Sabatine ha ricevuto fondi da Abbott Laboratories, Amgen, AstraZeneca, Critical Diagnostics, Daiichi Sankyo, Eisai, Genzyme, Gilead, GlaxoSmithKline, Intarcia, Janssen Research Development, MedImmune, Merck, Novartis, Pfizer, Poxel, Roche Diagnostics, Sanofi-Aventis, Takeda e AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Cubist, CVS Caremark, Esperion, Intarcia, Ionis, Medicines Company, MedImmune, Merck, MyoKardia, Pfizer, Quest Diagnostics, e Zeus Scientific. Dr Giugliano ha ricevuto fondi da Brigham and Women's Hospital, Amgen, Merck, and Daiichi Sankyo Amarin, the American College of Cardiology, Bristol-Myers Squibb, CVS Caremark, Daiichi Sankyo, Merck, Pfizer, Regeneron, and Sanofi. Dr Langslet ha ricevuto fondi da Amgen, Boehringer Ingelheim, Janssen, e Sanofi. Dr Wiviott ha ricevuto fondi da Arena, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eisai, and Eli Lilly/Daiichi Sankyo, Merck, Sanofi-Aventis, Aegerion, Angelmed, Boehringer Ingelheim, Boston Clinical Research Institute, ICON Clinical, Janssen e Xoma. Drs Kassahun, Ruzza, Ma e Somaratne hanno ricevuto fondi da Amgen Inc. Dr Raal ha ricevuto fondi da Amgen Inc, Sanofi, AstraZeneca, Merck, Pfizer, Sanofi/Regeneron e University of Witwatersrand.

Bibliografia: Koren MJ, Sabatine MS, Giugliano RP, Langslet G, Wiviott SD, Kassahun H, Ruzza A, Ma Y, Somaratne R, Raal FJ. Long-term Low-Density Lipoprotein Cholesterol-Lowering Efficacy, Persistence, and Safety of Evolocumab in Treatment of Hypercholesterolemia: Results Up to 4 Years From the Open-Label OSLER-1 Extension Study. *JAMA Cardiol.* 2017 Jun 1;2(6):598-607.

Rischio specifico correlato all'età, gravità, durata ed esito legati al sanguinamento conseguente a terapia antiaggregante a lungo termine successiva a eventi vascolari: studio di coorte basato sulla popolazione

A cura della Dott.ssa Maria Teresa Galiulo e del Dott. Marco Tuccori

La terapia con farmaci antiaggreganti è raccomandata dopo eventi ischemici vascolari, sulla base di studi clinici condotti principalmente in pazienti con età <75 anni. È noto che gli antiaggreganti aumentano il rischio di sanguinamenti maggiori, in particolare nel tratto gastrointestinale superiore. Tuttavia, questo rischio viene ridotto del 70-90% con la

somministrazione concomitante di inibitori di pompa protonica (PPIs). La prescrizione di PPIs insieme ad antiaggreganti non è routinaria nella pratica clinica per via del timore di possibili eventi avversi e per via del fatto che negli studi clinici condotti utilizzando aspirina, i sanguinamenti del tratto gastrointestinale superiore hanno mostrato una bassa mortalità e ridotta rilevanza clinica. Inoltre, le linee guida sulla prevenzione secondaria degli eventi vascolari non forniscono alcuna raccomandazione sull'uso dei PPIs. Il rischio di sanguinamenti del tratto gastrointestinale superiore dovuto alla terapia antiaggregante aumenta con l'età, tuttavia non è chiaro se l'età di per sé sia un fattore di rischio tale da giustificare l'uso concomitante di PPIs.

L'obiettivo di questo studio era quello di determinare i rischi specifici correlati all'età, al sito anatomico, alla gravità, agli esiti, all'andamento nel tempo e agli indicatori di complicanze emorragiche nella prevenzione secondaria di eventi vascolari con antiaggreganti, e di valutare l'effetto che i PPIs avrebbero nella riduzione dei sanguinamenti, se prescritti nella pratica clinica di routine.

E' stato condotto uno studio di coorte basato sulla popolazione con pazienti colpiti da attacco ischemico transitorio (TIA), ictus ischemico o infarto del miocardio e trattati con farmaci antiaggreganti (principalmente aspirina, terapia appena iniziata o già in atto) e facenti parte dell'Oxford Vascular Study (OXVASC) tra il 2002 e il 2012, con un follow-up fino al 2013. OXVASC ha coinvolto 92728 individui e 100 medici di base in 9 studi medici nell'Oxfordshire, UK. I pazienti inclusi sono stati quelli che avevano ricevuto anticoagulanti orali per stati premorbosi e che erano passati ad una terapia antiaggregante dopo l'evento. Criteri di esclusione sono stati i seguenti: aver iniziato o continuato la terapia con un anticoagulante orale dopo l'evento, non essere in terapia con un antitrombotico dopo un recente sanguinamento, avere disordini legati alla coagulazione, allergie note, altre eventuali note alterazioni ematologiche o il ricorso a cure palliative. Dati demografici e fattori di rischio vascolari sono stati ottenuti nel corso della valutazione preliminare, così come i fattori di rischio di sanguinamento, incluso uso di alcool, anemia, storia di ulcera peptica, insufficienza renale, epatopatia cronica, tumori pregressi e peso elevato. I pazienti sono stati visitati dopo 30 giorni, 6 mesi, 1, 5 e 10 anni e gli eventi ischemici così come i sanguinamenti o le disabilità sono state registrate ad ogni visita di follow-up. I sanguinamenti sono stati identificati tramite i codici diagnostici presenti nelle cartelle cliniche mentre i decessi tramite i certificati di morte e la documentazione dei medici di medicina legale. Sono stati esclusi i sanguinamenti minori (es. ecchimosi) o i sanguinamenti secondari ad eventi traumatici maggiori, procedure chirurgiche o tumori del sangue. I siti dove è stato indagato il sanguinamento sono stati quello intracranico (intracerebrale, subdurale o subaracnoideo) ed extracranico (primo e ultimo tratto gastrointestinale, epistassi, tratto genito-urinario, altro). Sono stati usati i criteri CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events) per definire i sanguinamenti come maggiori, potenzialmente fatali o fatali. I sanguinamenti che hanno richiesto l'intervento medico ma che non rientravano nei criteri per i sanguinamenti maggiori sono stati definiti come sanguinamenti significativi non maggiori. Invalidanti sono stati definiti quegli episodi di sanguinamento che hanno causato una riduzione dell'indipendenza funzionale. Per la stima del rischio è stata utilizzata l'analisi Kaplan-Meier. Rischio di sanguinamento età specifico (<75 anni vs ≥75 anni, in gruppi stratificati di 5 anni) è stato determinato per sito, gravità, esito (fatale, invalidante o non invalidante), tipologia di evento ischemico iniziale (cerebrovascolare vs infarto miocardico) con un'ulteriore stratificazione per tipologia di fonte del dato (codici amministrativi vs altre fonti). Il rischio è stato presentato sia come tasso annuale che cumulativo (%). E' stata utilizzata la regressione di Cox per determinare gli indicatori di sanguinamento maggiore e quelli di sanguinamento del primo tratto gastrointestinale, aggiustato per età, sesso e fattori di rischio. In aggiunta, sono stati calcolati i rischi a lungo termine relativi agli eventi ischemici vascolari ricorrenti (ictus ischemico, infarto miocardico, morte cardiaca improvvisa), con l'esclusione di pazienti con fibrillazione atriale basale. Per la valutazione della prevenzione dei sanguinamenti del tratto gastrointestinale, è stato calcolato il numbers needed to treat (NNT) età specifico relativo all'uso dei PPIs. Tutte le analisi sono state condotte utilizzando SPSS (versione 20).

Su un totale di 3166 pazienti eleggibili (1582 con età ≥75 anni), sono stati registrati 405 primi episodi di sanguinamento durante il periodo di follow-up (n=218 gastrointestinale, n=45

intracranico, n=142 altro). Il rischio di sanguinamenti non maggiori non si è mostrato correlato all'età, tuttavia i sanguinamenti maggiori sono aumentati con all'aumentare dell'età (≥ 75 anni, hazard ratio [HR] 3.10, 95% CI 2.27-4.24; $p < 0.0001$), in particolar modo i sanguinamenti fatali (5.53, 2.65-11.54; $p < 0.0001$). Lo stesso vale per i sanguinamenti maggiori del primo tratto gastrointestinale (≥ 75 anni, HR 4.13, 2.60-6.57; $p < 0.0001$), particolarmente per quelli invalidanti o fatali (10.26-4.37-24.13; $p < 0.0001$). In pazienti con età ≥ 75 anni, i sanguinamenti maggiori gastrointestinali si sono dimostrati per la maggior parte invalidanti o fatali (45 [62%] su 73 pazienti vs 101 [47%] su 213 pazienti con ictus ischemico ricorrente), mentre quelli invalidanti o fatali conseguenti a emorragie intracerebrali sono stati inferiori ($n=45$ vs $n=18$), con un rischio assoluto pari a 9.15 (95% CI 6.67-12.24) per 1000 pazienti-anno. Il NNT stimato per l'uso dei PPI nella pratica clinica di routine a scopo preventivo di sanguinamenti invalidanti o fatali del primo tratto gastrointestinale nei 5 anni (di follow-up) passa da 338 individui con età < 65 anni a 25 per quelli con età ≥ 85 anni.

In questo studio prospettico, il rischio a lungo termine e la gravità dei sanguinamenti nei pazienti in terapia principalmente con aspirina per la prevenzione secondaria aumenta rapidamente con l'età. Sebbene il rischio di sanguinamenti maggiori in pazienti con età < 75 anni è simile al rischio evidenziato nei precedenti trial con aspirina e altri farmaci antiaggreganti, il rischio con l'aumentare dell'età si fa più alto con esiti a gravità maggiore (emorragie del tratto gastrointestinale superiori invalidanti o fatali). I risultati di questo studio suggeriscono che nel contesto della prevenzione secondaria, l'età ≥ 75 anni di per sé rappresenta un fattore di rischio sufficiente per definire pazienti ad elevato rischio di sanguinamenti del primo tratto gastrointestinale. Tuttavia, questo studio non è privo di limitazioni: alcune analisi hanno combinato pazienti con eventi cerebrovascolari con quelli con eventi coronarici, sebbene il rischio di sanguinamento possa essere più elevato dopo eventi di tipo coronarico grazie a strategie interventistiche e all'uso di doppie terapie antiaggreganti. In secondo luogo, potrebbero essere stati persi alcuni dati sull'uso over the counter degli antiinfiammatori non steroidei. In più, nonostante questo studio abbia dimostrato che i sanguinamenti minori non siano collegati all'età del paziente, questi ultimi potrebbero aver sottostimato i sanguinamenti minori non riferendoli al medico. La gravità dei sanguinamenti è stata definita tramite i criteri CURE sebbene non esista una classificazione di riferimento. La stima del NNT età specifico per l'uso dei PPIs nella prevenzione dei sanguinamenti del primo tratto gastrointestinale è stata condotta sulla base del fatto che l'efficacia dei PPIs fosse la stessa per la prevenzione di qualsiasi sanguinamento rispetto ai sanguinamenti maggiori, fosse simile per ogni età e che rimanesse costante nel tempo. Inoltre, i risultati trovati si basano principalmente sulle terapie antiaggreganti a base di aspirina utilizzate nella prevenzione secondaria mentre un numero ridotto di pazienti in studio seguiva terapie a lungo termine con clopidogrel. In aggiunta a questo, nella corte di pazienti la formulazione di aspirina principale era di 75 mg (compresse gastroresistenti) e ciò potrebbe limitare la generalizzazione dei risultati. Non è stato inoltre stimato il NNT relativo agli avversi potenziali derivanti dall'uso a lungo termine dei PPIs. In ultimo, nelle analisi multivariate di associazione tra età e sanguinamenti maggiori, il dato è stato aggiustato per fattori di rischio noti, tuttavia non sono da escludere ulteriori fattori di confondimento residui.

Dal momento che la metà dei sanguinamenti maggiori si verificano in pazienti con età ≥ 75 anni e coinvolgono il tratto gastrointestinale superiore e che il NNT stimato per l'uso dei PPIs nella prevenzione dei sanguinamenti maggiori del primo tratto gastrointestinale è basso, la prescrizione concomitante di antiaggreganti e PPIs dovrebbe essere presa in considerazione nelle linee guida future. È necessario identificare pazienti ad elevato rischio di sanguinamento, valutare come ridurre il rischio di sanguinamenti del tratto gastrointestinale superiore e il rapporto complessivo tra i rischi ed i benefici a lungo termine della terapia antiaggregante nei pazienti anziani sia per la prevenzione primaria che secondaria.

Parole chiave: terapia antiaggregante; sanguinamenti; inibitori di pompa protonica; età

Conflitto di interessi: Peter M Rothwell ha ricevuto compensi dalla Bayer, in contesti diversi da quello del presente lavoro. Tutti gli altri autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi.

Riferimenti bibliografici: Li L, Geraghty OC, Mehta Z, Rothwell PM; Oxford Vascular Study. Age-specific risks, severity, time course, and outcome of bleeding on long-term antiplatelet treatment after vascular events: a population-based cohort study. *Lancet*. 2017 Jun 13.

Cannabis e il trattamento del dolore cronico non trattabile: un'analisi retrospettiva

A cura della Dott.ssa Concetta Rafaniello

Negli ultimi anni si è assistito al crescente interesse della comunità scientifica verso l'uso terapeutico della cannabis per il trattamento del dolore cronico; tuttavia, ad oggi le evidenze cliniche a supporto sono ancora limitate. In diversi stati, sono state introdotte nuove disposizioni legislative al fine di garantire l'accesso a terapie a base di cannabis per il trattamento di diversi stati patologici. Nel nostro paese, nel 2015, l'uso della cannabis è stato autorizzato per il trattamento del dolore cronico generalizzato, della spasticità nella sclerosi multipla, della cachessia ed anoressia in pazienti affetti da AIDS o da malattie neoplastiche, del glaucoma, sindrome di Tourette ed alcune forme di epilessia, sottolinenado, tuttavia, che l'uso di tale sostanza è consentito solo quando le alternative terapeutiche disponibili si dimostrino inefficaci o inadeguate per le condizioni specifiche del paziente. Più nel dettaglio, attualmente in Italia, è possibile prescrivere legalmente diversi prodotti a base di cannabis, quali il Bedrocan, Bediol e Bedrolite caratterizzati da differenti concentrazioni di tetraidrocannabinolo (THC) e di cannabidiolo (CBD). In particolare, il Bedrocan è composto dal 22% di THC e <1% di CBD, il Bediol contiene il 6,5% di THC e l'8% di CBD e il Bedrolite il 9% di CBD e lo 0.4% di THC e, pertanto, è considerato "non-psicoattivo." Tali farmaci possono essere somministrati per via orale o per quella inalatoria. Inoltre, in Italia, tutti i soggetti trattati con preparazioni a base di cannabis sono inseriti in un database Ministeriale e negli ultimi mesi la società scientifica PINHUB (Pain Interregional Network Hub), che rappresenta una rete di Clinici che condividono l'interesse per la Ricerca clinica e di base sulla malattia del dolore attraverso la condivisione dei dati in ottemperanza alla Legge 38/2010 ("Disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative ed alla terapia del dolore") tramite la definizione di PDTA (Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali) a stretto contatto con i Medici di Medicina Generale, che fanno riferimento a ciascun Centro HUB, ha ricevuto una direttiva per l'analisi dei dati ad oggi raccolti.

In tale contesto, quindi, è stata condotta un'analisi esplorativa retrospettiva su una coorte di 614 pazienti italiani con l'obiettivo di valutare ed identificare le indicazioni cliniche e le dosi delle preparazioni a base di cannabis normalmente utilizzate nei centri afferenti alla PINHUB.

Dall'entrata in vigore del DM 9/11/2015, tutti i pazienti che cominciano una terapia farmacologica a base di cannabis devono essere registrati, previo loro consenso, in un database al fine di valutare alcune informazioni. Pertanto, è stata condotta un'analisi retrospettiva su una serie di casi di pazienti con dolore cronico trattati presso uno dei centri afferenti al network PinHub dal dicembre 2016 per un anno (novembre 2016).

I centri coinvolti nell'analisi sono stati: l'ospedale dei SS Antonio e Biagio (Alessandria), SS Annunziata (Chieti), Monaldi (Napoli), Ospedale Universitario di Verona, Ospedale Universitario di Siena e l'Azienda Ospedaliera Universitaria di Pisa. Lo studio ha valutato tutti i pazienti registrati che, quindi, avevano iniziato il trattamento con cannabinoidi per il dolore cronico. In accordo al DM del 2015 i pazienti devono avere un'età ≥ 18 anni e soffrire di dolore cronico refrattario; sempre in accordo al DM, inoltre, i preparati a base di cannabis devono essere somministrati o per via orale o per quella inalatoria. L'esito primario dell'analisi è stato quello di verificare quale via di somministrazione è utilizzata; l'esito secondario è stato quello analizzare quale preparato, tra quelli disponibili, è più utilizzato e a quale dose. I clinici potevano scegliere tra i seguenti prodotti: Bediol puro, Bediol combinato con Bedrocan, Bedrocan puro e Bedrolite, e olio infuso con Bedrocan. Tuttavia, poiché circa il 92% dei pazienti in studio utilizzava il Bedrocan, non è stato possibile verificare eventuali differenze in termini di reazioni avverse e/o di efficacia tra i vari prodotti. Inoltre, lo studio ha valutato la reale efficacia e sicurezza solo mediante l'analisi di pazienti con almeno un follow-up dalla

prima prescrizione. In particolare, sono state raccolte le seguenti informazioni: dose, eventuale sospensione della terapia e motivo ed efficacia clinica (determinata dal livello di gravità del dolore percepito dal paziente). Tali informazioni grezze sono state reperite dalla Case Report Form (CRF) che veniva compilata dal medico all'atto della prescrizione. Non è stato fatto un calcolo della dimensione del campione poiché trattasi di un'analisi retrospettiva esplorativa per un periodo di osservazione pari ad un anno. Tutti i dati sono stati presentati come medie, deviazione standard (DS) e percentuali. L'analisi è stata condotta solo sui pazienti provenienti dall'Azienda Ospedaliera Universitaria di Pisa. Su un totale di 614 soggetti, 181 erano di sesso maschile e 422 di sesso femminile (per 11 pazienti non è stato possibile recuperare tale informazione). L'età media della popolazione è risultata pari a 61,33 (± 15.29) anni e il 55,5% dei soggetti ha avuto almeno un follow-up a 98,42 (± 144.66) giorni. Nell'89,2% dei pazienti, il trattamento a base di cannabis non ha determinato la sospensione di precedenti terapie analgesiche. Al primo follow-up, il 76,2% dei pazienti ha proseguito la terapia a base di cannabis (di questi, nel 64,7% è stato riportato un miglioramento associato alla terapia, mentre per il 34,1% non è stato riportato alcun cambiamento, né in senso positivo né in negativo) e il 23,8% ha, invece, proceduto all'interruzione della stessa (nel 3,7% dei casi per il peggioramento della patologia, nel 61,7% per l'insorgenza di eventi avversi e nel 29,6% per un'insoddisfacente cambiamento delle condizioni cliniche; tale informazione non è risultata disponibile nel 4,9% dei soggetti). Non sono emersi casi di gravi eventi avversi, anche se tale informazione non è stata verificata in maniera diretta al follow-up. Infine, sia per il Bedrocan che per il Bediol è stato osservato un aumento del dosaggio utilizzato dall'inizio dell'osservazione al primo follow-up.

In conclusione, tale analisi, seppur preliminare, ha evidenziato che l'utilizzo di preparati a base di cannabis per il trattamento del dolore cronico sembra essere efficace e ben tollerato nella maggior parte dei pazienti; naturalmente, al fine di una migliore definizione e valutazione di entrambi gli esiti sono necessari studi sperimentali interventistici ad hoc. Infine, vista la mancanza di linee guida specifiche, è importante che società scientifiche, sia Italiane che Europee, indirizzate allo studio e trattamento del dolore, continuino la ricerca in tal senso al fine di fornire evidenze sempre più chiare.

Conflitto di interesse: Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse

Riferimento bibliografico: Fanelli G, De Carolis G, Leonardi C, Longobardi A, Sarli E, Allegri M, Schatman ME. Cannabis and intractable chronic pain: an explorative retrospective analysis of Italian cohort of 614 patients. *J Pain Res.* 2017 May 22;10:1217-1224. doi: 10.2147/JPR.S132814. eCollection 2017.

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

Analisi del processo di definizione delle misure di esito clinicamente rilevanti nell'Health Technology Assessment di dispositivi medici

A cura della Dott.ssa Maria Cecilia Giron

Lo scandalo dell'uso di impianti a base di metalli nelle protesi d'anca o in quelle mammarie, insieme alle forti critiche da parte delle associazioni di categoria, ha indotto il Parlamento Europeo ad aprire nel 2012 una consultazione per la revisione del corrente regolamento sui dispositivi medici (DM). La richiesta del riesame della normativa corrente deriva dal bisogno di studi clinici di qualità eccellente per la valutazione di DM a medio ed alto rischio. Di conseguenza, devono essere primariamente definite appropriate misure di esito (inteso come *outcome*) per valutare l'efficacia e gli eventi avversi dei DM al fine di migliorare la sicurezza d'impiego nei pazienti. Infatti, la conduzione di sperimentazioni cliniche ben disegnate richiede un'attenta verifica dello scopo e delle misure di esito dello studio clinico. Il processo di definizione delle specifiche misure di esito in uno studio clinico su un DM è altamente

complesso dal momento che già esiste un'ampia gamma di analisi di fattori di *outcome* potenzialmente clinicamente rilevanti. Pertanto le misure scelte di esito risultano diversificarsi ampiamente fra i trial clinici, rendendo i processi di valutazione dell'evidenza, come ad esempio le revisioni sistematiche (SR) e l'*Health Technology Assessment* (HTA), particolarmente difficili. Inoltre la disomogeneità degli esiti raccolti nelle diverse sperimentazioni cliniche rende quasi impossibile effettuare studi di metanalisi. L'*European Clinical Research Infrastructures Network* (ECRIN) è una rete fondata dall'Unione Europea, con lo scopo di sostenere la ricerca clinica fra i diversi paesi europei fra cui fornire informazioni sulla metodologia impiegata nelle sperimentazioni cliniche di DM. Alcune istituzioni di ricerca che svolgono analisi HTA hanno specifiche procedure per la determinazione delle misure di esito come ad esempio l'efficacia, intesa come *efficacy* o come *effectiveness*, e la sicurezza di un DM per una determinata indicazione.

Scopo del presente studio è stato fornire una panoramica delle comuni procedure presenti in istituzioni di ricerca che svolgono analisi HTA per la definizione delle misure di esito clinicamente rilevanti nelle sperimentazioni cliniche di DM al fine di facilitare il processo di selezione delle misure di esito, essenziali per identificare tutte le proprietà del DM.

Presso l'*Institute for Operative Medicine* (Witten/Herdecke University, Germania) e l'*Institute for Biometrics and Epidemiology* (Heinrich-Heine University of Düsseldorf, Germania) è stata eseguita una ricerca bibliografica in due fasi per identificare tutte le informazioni utili sul processo di definizione delle misure di esito negli studi clinici di DM. Nella prima fase, sono state identificate nel 2012 tutte le istituzioni internazionali che svolgono analisi HTA attraverso una ricerca nella lista dei membri affiliati dell'*International Network of Agencies for HTA* (INAHTA), dell'*European Network for HTA* (EUnetHTA) e della società scientifica HTA *International* (HTAi). Le pagine web di tutte le istituzioni identificate sono state esaminate da due ricercatori alla ricerca di manuali o guide sulle procedure per il processo di predefinizione delle misure di esito per un'analisi HTA o per la stesura di una SR. Per poter essere incluso nel presente studio, il manuale deve descrivere l'approccio di analisi HTA, includendo i seguenti aspetti: informazioni su come predefinire lo scopo e come poi pubblicarlo a priori, modalità di coinvolgimento di gruppi esterni, metodiche di ricerca della letteratura per raccogliere informazioni a priori su HTA o SR, la descrizione del processo di selezione e della graduatoria degli esiti, l'importanza di esiti clinicamente rilevanti, e tecniche di valutazione degli esiti surrogati per un DM. In totale sono state analizzate 126 siti web di istituzioni diverse fra novembre e dicembre 2012. Nel caso in cui i manuali non fossero pubblicati sul sito web, le istituzioni sono state successivamente contattate via mail nel luglio 2013 con la richiesta di ricevere copia del manuale metodologico e/o delle procedure sulla predefinizione delle misure di esito in generale e relative a DM durante la stesura di un'analisi HTA o di una SR. Se la risposta dell'istituzione corrispondeva ai criteri di inclusione, questa veniva contattata di nuovo per avere il permesso di pubblicare la presente ricerca. Nel luglio 2014, è stato eseguito un aggiornamento dei manuali o linee guida metodologiche presenti in rete nelle diverse istituzioni. Se le diverse versioni dello stesso manuale erano disponibili, solo quella più recente è stato inclusa nello studio. Due ricercatori hanno analizzato le pubblicazioni secondo i criteri di inclusione in modo indipendente. Le informazioni rilevanti sono state poi estratte e sintetizzate in tabelle standardizzate preparate a priori così da distinguere il processo di definizione delle misure di esito in generale rispetto a quello di delineazione delle misure di esito per gli studi clinici con DM.

La ricerca bibliografica ha determinato l'estrazione di 87 possibili manuali e ad altri 40 ricevuti via mail. Il tasso di risposta via mail è stato pari al 31,7%. Dopo un'attenta analisi, sono stati esclusi 65 manuali scaricati dai siti internet e 26 ricevuti via mail perché non rientravano nei criteri di inclusione. In totale, sono stati identificati come appropriati per il presente studio 24 manuali scaricati dai siti internet e 10 ricevuti via mail. L'88,5% delle istituzioni analizzate fornisce una descrizione del tipo di esiti che dovrebbero essere considerati in dettaglio. In particolare, l'84,6% concorda che uno studio clinico dovrebbe focalizzarsi principalmente su misure di esito clinicamente rilevanti (ad esempio mortalità). In particolare, solo nel 26% dei manuali sono state identificate linee guida metodologiche per la definizione delle misure di esito clinicamente rilevanti in sperimentazioni cliniche di DM. L'11% delle istituzioni analizzate

ha dimostrato una particolare considerazione per la definizione e la valutazione degli esiti d'impiego di DM.

In conclusione, quest'analisi dettagliata sulle procedure generali delle istituzioni coinvolte in analisi HTA, nel contesto di definire le misure di esito clinicamente rilevanti nell'impiego di DM, dimostra che sono ancora poco diffuse procedure standardizzate di valutazione dei DM e sottolinea la necessità di un approccio omogeneo nell'analisi HTA dei DM.

Parole chiave: dispositivo medico, Health Technology Assessment, misure di esito clinicamente rilevanti

Conflitto d'interesse: Gli autori hanno ricevuto finanziamenti dall'European Clinical Research Infrastructures Network (ECRIN) durante la conduzione del presente studio che è stato finanziato dalla Comunità Europea FP7-INFRASTRUCTURES.

Riferimento bibliografico:

Jacobs E, et al. Defining the relevant outcome measures in medical device assessments: an analysis of the definition process in health technology assessment. *Int J Technol Assess Health Care*. 2017;33(1):84-92.

Un nuovo sistema per l'Health Technology Assessment per i dispositivi: i primi 5 anni

A cura della Dott.ssa Arianna Carolina Rosa

L'Health Technology Assessment (HTA) ha lo scopo di fornire al servizio sanitario conclusioni basate su evidenze ed indicazioni sul valore degli interventi. Applicare l'HTA ai dispositivi medici e diagnostici presenta diverse difficoltà in base alla natura ed alla qualità delle evidenze e i numerosi scopi e modi in cui i dispositivi possono essere utilizzati. A livello mondiale è riconosciuta la necessità di identificare i benefici clinici e il rapporto costo-efficacia delle nuove tecnologie, promuoverne l'adozione precoce, e sostituire le pratiche e le tecnologie meno efficaci e più costose. Per rispondere a tali necessità, in Inghilterra, il National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ha creato, nel Dicembre 2009, un nuovo programma per valutare i dispositivi medici e diagnostici e fornire indicazioni sulla loro adozione al Sistema Sanitario Nazionale.

Scopo di questo studio, è stato revisionare l'attività dei primi 5 anni del nuovo sistema per la valutazione dei dispositivi medici e diagnostici da parte del NICE.

Nello studio sono state prese in esame tutte le tecnologie notificate nei primi 5 anni, considerando la loro eleggibilità, le decisioni intraprese a loro riguardo e il tipo di indicazioni prodotte dal NICE per ogni anno successivo. Tutte le tecnologie eleggibili sono state classificate sulla base delle nomenclature fornite dall'Food and Drug Administration e Global Medical Device Nomenclature. Sono state riesaminate tutte le decisioni riguardo sia la piena valutazione da parte del NICE sia la non selezione dei prodotti.

Dal 2009, anno di inizio del nuovo programma, al 2014 sono state notificate 186 tecnologie (n=86, 46% terapeutiche e n=100, 54% diagnostiche). Di questi 39 sono stati definiti non eleggibili per approvazione non regolare (ad esempio mancanza del marchio CE), mentre 147 sono state valutate da una commissione indipendente e quindi incluse nel sistema NICE. Di queste ultime il 54% (80) non sono state sottoposte a valutazione completa generalmente per evidenze insufficienti. Le evidenze mancanti riguardavano principalmente i benefici per il sistema sanitario (54%), per i pazienti (39%) e i costi (24%). La valutazione finale è stata quindi condotta su 67 tecnologie: nel 54% dei casi secondo il processo Medical Technology (non-inferiorità e/o con minori conseguenze economiche rispetto alle pratiche correnti) e nel 43% secondo il processo NICE in base alla loro complessità o ai loro costi. Nel complesso, l'adozione di nuove tecnologie è stata incoraggiata nel 75% dei casi, mentre nuovi studi per stabilirne l'utilità clinica è stata raccomandata nel 21% dei casi e nel 4% è stato emanato parere negativo all'adozione.

Gli autori concludono sottolineando l'importanza di identificare tutti i dispositivi nuovi od in uso corrente che presentino potenziali benefici in modo tale da promuoverne l'adozione da parte dei sistemi sanitari. Nello specifico il sistema offerto dal NICE e qui preso in esame offre un mezzo per incoraggiare sia l'acquisizione delle tecnologie sia nuovi sviluppi. Infine, gli autori evidenziano come il maggiore ostacolo a tale processo rimane ancora oggi la mancanza di dati e di evidenze sperimentali.

Parole chiave: dispositivi medici, Health Technology Assessment (HTA), revisione

Conflitto d'interesse: nessuno.

Riferimento bibliografico:

Campbell B. et al. A new health technology assessment system for devices: the first five years. *Int J Technol Assess Health Care*. 2017;33(1):19-24. doi: 10.1017/S0266462317000253. Epub 2017 May 15.

SIF FARMACI IN EVIDENZA

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

http://www.sifweb.org/info_farmaci

Direttore responsabile	Prof 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. Fausto Chiazza (Università di Torino) Dott.ssa Benedetta Ferrara Dott.ssa Maria Teresa Galiulo (Università di Pisa) Dott.ssa Cecilia Giron (Università di Padova) Prof. Domenico Motola (Università di Bologna) Dott.ssa Concetta Rafaniello (Seconda Università di Napoli) Dott.ssa Ariana Carolina Rosa (Università di Torino) Dott.ssa Cristina Scavone Dott. Marco Tuccori (Azienda Ospedaliera e Università di Pisa)

Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF

Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"

Contatti: 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; sif.farmacologia@segr.it.

DISCLAIMER – Leggere attentamente

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

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

RICEZIONE NEWSLETTER

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 con oggetto: CANCELLA.