



## Newsletter numero 221 dell' 01.11.2017

**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

- Sicurezza ed efficacia a lungo termine di aripiprazolo per il trattamento dell'irritabilità in bambini e adolescenti affetti da disturbo dello spettro autistico in Giappone: uno studio a lungo termine in aperto
- Studio clinico randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, sugli effetti dell'integrazione di omega-3 in bambini affetti da ADHD
- Utilizzo del Brentuximab Vedotin in pazienti con Linfoma di Hodgkin recidivo o refrattario che non sono eleggibili per il trapianto autologo di cellule staminali: uno studio retrospettivo tedesco e anglosassone
- Efficacia nella pratica clinica del tocilizumab nell'artrite reumatoide: sub-analisi dei dati del registro biologico italiano GISEA
- Efficacia e sicurezza della combinazione tra medicina tradizionale cinese e terapia FOLFOX per il trattamento del cancro allo stomaco
- Utilizzo ed efficacia nel mondo reale di omalizumab nel trattamento dell'asma severa
- Utilizzo ottimale degli anticorpi monoclonali anti-EGFR in pazienti con tumore avanzato del colon-retto

### - **Dispositivi Medici in Evidenza** -

- Effetto della post-dilatazione arteriosa ottenuta in seguito ad intervento coronarico percutaneo primario con dispositivo bioassorbibile a rilascio di everolimus versus impianto di stent metallico a eluizione di everolimus: lo studio ABSORB STEMI TROFI II con angiografia e tomografia a coerenza ottica
- Barriere specifiche per condurre studi clinici randomizzati sui dispositivi medici

**Sicurezza ed efficacia a lungo termine di aripiprazolo per il trattamento dell'irritabilità in bambini e adolescenti affetti da disturbo dello spettro autistico in Giappone: uno studio a lungo termine in aperto***A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo*

Il disturbo autistico (DA), la sindrome di Asperger e il disordine pervasivo dello sviluppo non diversamente specificato (PDD-NOS) sono stati raggruppati in un'unica diagnosi, denominata disturbi dello spettro autistico (DSA) caratterizzati da difficoltà nella capacità di comunicazione sociale, comportamenti ripetitivi, nonché da una serie di possibili difficoltà comportamentali tra cui aggressività verso gli altri, autolesionismo, iperattività, rapidi cambiamenti d'umore, comportamenti stereotipati e ossessivo-compulsivi. Gli interventi farmacologici utilizzati per far fronte ai disturbi comportamentali di tali pazienti sembrano incrementare le probabilità di successo degli interventi educativo-comportamentali cui questi si associano. L'aripiprazolo, grazie al suo peculiare meccanismo d'azione, agonista parziale dei recettori dopaminergici D2 e recettori serotoninergici 5-HT<sub>1a</sub> e antagonista dei recettori serotoninergici 5-HT<sub>2a</sub>, risulta una delle opzioni terapeutiche più favorevole in termini di sicurezza rispetto ad altri antipsicotici in pazienti pediatrici ed adolescenti con disturbi mentali, come emerge da due studi clinici americani. Risultati simili sono emersi anche da uno studio giapponese su piccoli pazienti con irritabilità associata a DA, ma la breve durata dello studio (8 settimane) ha implicato la necessità di sviluppare studi più lunghi per ottenere dati sulla sicurezza a lungo termine di aripiprazolo.

Pertanto, scopo primario di questo studio è stato quello di valutare la sicurezza e la tollerabilità a lungo termine ed il mantenimento dell'efficacia di aripiprazolo in pazienti pediatrici affetti da irritabilità associata al disturbo autistico in Giappone.

Il presente studio in aperto, che è un prolungamento del precedente in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, ha incluso, nel periodo Agosto 2012-Ottobre 2016, i pazienti di età compresa tra i 6-17 anni con una diagnosi di DA (secondo il DSM-IV-TR), che avevano completato il precedente studio di 8 settimane e che sono stati valutati tramite Scala PARS (Pervasive developmental disorders Autism Society Japan Rating Scale, PARS)\*. Sono stati esclusi pazienti con complicazioni o pregressa storia di schizofrenia, altre psicosi e disturbi dell'umore tra cui disturbo bipolare e depressione maggiore, in accordo ai criteri DSM-IV-TR, pazienti con sindrome di Rett, disturbo disintegrativo dell'infanzia, sindrome di Asperger, disturbo pervasivo dello sviluppo non altrimenti specificato secondo DSM-IV-TR o diagnosi di Sindrome dell' X fragile. Tutti i pazienti che avevano ricevuto aripiprazolo o placebo nello studio precedente sono stati assegnati a aripiprazolo (1 mg/die), con dosaggio target di 1, 2, 3, 6, 9, 12 e 15 mg/die. I dosaggi sono stati incrementati ad intervalli di almeno una settimana, con possibili aggiustamenti a discrezione dei clinici in base alla tollerabilità. Farmaci concomitanti quali antipsicotici, farmaci antiparkinson (eccetto biperidene e triexifenidile), beta-bloccanti, adrenalina, clonidina, guanabenz, metildopa e carbamazepina, erano proibiti durante la sperimentazione. I pazienti sono stati visitati alla fine delle settimane 1, 2, 4, 6 e 8 ( $\pm 3$  giorni), e 12, 16, 20 e 24 ( $\pm 7$  giorni), e successivamente con un intervallo di 8 settimane ( $\pm 14$  giorni), e al termine dello studio ( $\pm 7$  giorni). Il monitoraggio dell'insorgenza e della gravità degli avversi emersi durante il trattamento (TEAEs) è stato eseguito durante tutta la sperimentazione, mentre al basale e ad ogni visita sono stati valutati i segni vitali e i TEAEs associati ai sintomi extrapiramidali (SEP), tramite Scala dei Sintomi Piramidali Indotti da Farmaci (DIEPSS), Scala dei Movimenti Involontari Anormali (AIMS), Scala di Acatisia di Barnes (BARS) e Scala di Valutazione della Gravità Suicida della Columbia (C-SSRS). Il peso corporeo è stato valutato al basale, dopo 4 e 8 settimane e a tutte le visite successive, mentre l'altezza al basale e ad intervalli di 8 settimane. Inoltre, sono stati eseguiti elettrocardiogrammi e test di laboratorio al basale e alle settimane 8, 24, 48 e successivamente ad intervalli di 48 settimane. L'efficacia è stata valutata, al basale e ad ogni visita, tramite la Aberrant Behavior Checklist, versione giapponese (ABC-J), che comprende cinque sottoclassi: Irritabilità, Letargia/isolamento sociale, Comportamento stereotipato, Iperattività e Comunicazione verbale inappropriata. Ogni singola voce dell'ABC-J è stata riportata sulla scala di Likert da 0 (nessuna problematica) a 3 (grave problema). Altre scale di valutazione comprendevano la clinician-rated Clinical Global Impression-Improvement (CGI e CGI-I) score (ad ogni visita), la

CGI-Severity of Illness scale (CGI-S) score (al basale e ad ogni visita), la Children's Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (CY-BOCS) score e la Children's Global Assessment Scale (CGAS)\* score (al basale e ogni 24 settimane). Il dataset per la valutazione della sicurezza ha incluso tutti i pazienti che hanno ricevuto almeno una dose di aripiprazolo e con almeno una visita di screening per la sicurezza successiva al basale. Il dataset di efficacia includeva tutti i pazienti con almeno una dose di aripiprazolo e almeno una visita per la valutazione dell'efficacia successiva al basale.

In totale sono stati inclusi 86 pazienti in entrambi i dataset. La durata media della terapia è stata di 694,9 (DS  $\pm$ 390,7) giorni (nello specifico, 636,3 ( $\pm$ 402,1) giorni per i pazienti trattati con placebo nello studio precedente e 748,3 ( $\pm$ 376,6) giorni per i pazienti precedentemente trattati con aripiprazolo). 70 pazienti (81%) hanno completato 48 settimane di trattamento,, 39 (45%), 22 (26%) e 8 (9%) hanno completato, rispettivamente, le 96, 144 e 192 settimane, mentre 40 pazienti (47%) hanno interrotto lo studio per diverse cause: .insorgenza di eventi avversi (n= 7, 8,1%), peggioramento della patologia di base (n= 3, 3,5%), ritiro del consenso al trattamento (n= 9, 10,5%), uso di farmaci non consentiti (n= 4, 4,7%), scarsa compliance (n= 1, 1,2%) e altri motivi non correlati al farmaco in uso (n= 16, 18,6%).

La dose media giornaliera ( $\pm$  SD) di aripiprazolo nel periodo di trattamento è stata di 7,2 mg ( $\pm$ 4,0 mg), mentre la dose media finale raggiunta è stata di 8,5 mg ( $\pm$ 4,7). Circa un quarto dei pazienti (n= 21) ha raggiunto la dose finale di 15 mg/die, mentre 10 (11,6%), 12 (14,0%), 22 (25,6%) e 17 (19,8%) pazienti hanno raggiunto, rispettivamente, le dosi di 12, 9, 6 e 3 mg/die, e, infine, 4 pazienti (4,7%) sono rimasti alla dose di 1 mg/die. Complessivamente, il 62,8% dei pazienti ha ricevuto altre terapie che agiscono sul sistema nervoso centrale tra cui analgesici e antipiretici (50,0%), farmaci per il raffreddore (15,1%) e ansiolitici (11,6%).

Relativamente agli esiti di sicurezza, 84 pazienti (97,7%) hanno manifestato un TEAE, tra cui i più comuni ( $\geq$  20% dei pazienti) naso-faringite, sonnolenza, influenza e aumento ponderale, generalmente di gravità lieve o moderata, ad eccezione di 10 pazienti con eventi gravi. Non ci sono stati decessi. In particolare, i TEAE gravi includevano peggioramento della patologia di base, ipertrofia delle adenoidi, malessere, linfadenite cervicale purulenta, frattura della mano, neo di colore blu, ipereccitabilità, glomerulonefrite acuta, patologia asmatica (n = 1), tonsille ingrossate e abuso sessuale. I TEAE più frequenti che hanno causato l'interruzione dello studio in una percentuale  $>$ 2% dei pazienti sono stati aumento ponderale e dell'appetito e peggioramento della malattia.. In 11 pazienti (12,8%) si sono verificati eventi avversi correlati a sindrome extrapiramidale, di natura lieve, incluso ipersecrezione salivare (n= 6, 7,0%) e acatisia (n= 4, 4,7%). Non sono emerse alterazioni di valori di laboratorio clinicamente rilevanti. L'insorgenza di ideazione o comportamento suicidario è stata di bassa entità.. Relativamente ai dati di efficacia, i pazienti trattati con placebo nello studio precedente hanno mostrato una variazione media (SD) dei punteggi della scala "ABC-J Irritability" rispetto al basale di -4,5 (5,9), -5,3 (6,6) e -6,0 (6,4), rispettivamente alle settimane 2, 4 e 6. Tale miglioramento è stato confermato per tutti gli endpoint dello studio. I pazienti precedentemente trattati con aripiprazolo, hanno presentato rispetto al basale un cambiamento medio (SD) della scala "ABC-J Irritability" di 0,6 (6,2), 0,7 (5,2) e -1,0 (4,5) rispettivamente alle settimane 2, 4 e 6. Tale variazione è rimasta costante nel corso del trattamento a lungo termine ad indicare che il miglioramento osservato nello studio precedente a breve termine è stato mantenuto anche durante lo studio di prolungamento. La popolazione totale e i pazienti precedentemente trattati con placebo hanno mostrato miglioramenti medi rispetto al basale per gli outcome di efficacia alla settimana 48 e alla fine dello studio. I pazienti precedentemente trattati con aripiprazolo e che hanno continuato il trattamento hanno mostrato in media un miglioramento in tutte le sottoclassi di ABC-J e nei punteggi CGI-S alla 48° settimana.

In conclusione, l'aripiprazolo risulta generalmente ben tollerato ed efficace anche nel trattamento a lungo termine dell'irritabilità associata a disturbo autistico in pazienti pediatrici giapponesi.

I risultati dello studio devono essere interpretati alla luce di alcuni importanti limiti, primo fra tutti, che si tratta di un studio in aperto, non designato precisamente per valutare il prolungamento dell'efficacia nè la prevenzione di ricadute. Inoltre, sono stati inclusi pazienti con irritabilità associata a disturbo autistico, per cui non è possibile generalizzare tali risultati

ai bambini con irritabilità in altri contesti.

**Parole chiave:** aripiprazolo, sicurezza, efficacia a lungo termine, bambini

**Conflitto di interesse:** Lo studio è stato sponsorizzato da Otsuka Farmaceutici &Co, Ltd (Tokyo, Japan). Diversi autori hanno ricevuto grant e compensi da diverse aziende farmaceutiche.

Note: \*PARS: scala di valutazione dei disturbi pervasivi del comportamento, di sufficiente attendibilità e validità, sviluppata dalla Società Giapponese dell'Autismo e applicabile a tutti i Disturbi dello Spettro dell'Autismo, inclusi autismo ad alto funzionamento o sindrome di Asperger.

\*CGAS: scala di punteggio (fino a 100 punti) utile per la valutazione psicologica, sociale e scolastica dei bambini, secondo la quale un aumento del punteggio riflette un miglioramento dei sintomi.

#### Riferimento bibliografico

Ichikawa H et al. An open-label extension long-term study of the safety and efficacy of aripiprazole for irritability in children and adolescents with autistic disorder in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2017 Sep 23. doi: 10.1111/pcn.12607. [Epub ahead of print].

### Studio clinico randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, sugli effetti dell'integrazione di omega-3 in bambini affetti da ADHD

A cura della Dott.ssa Cristina Scavone

Il disturbo di iperattività/deficit dell'attenzione (ADHD) è un disordine neuro-comportamentale caratterizzato da livelli, non appropriati all'età, di disattenzione, iperattività ed impulsività. In accordo al Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR), si distinguono tre tipologie di ADHD: una forma prevalentemente inattentiva, una prevalentemente iperattiva/impulsiva ed una combinata. Le terapie farmacologiche di riferimento per tale disturbo includono i farmaci psicostimolanti, come il metilfenidato (MPH). Questo farmaco, autorizzato per il trattamento dell'ADHD nei bambini di età > 6 anni, può frequentemente associarsi alla comparsa di reazioni avverse (in particolare, diminuzione dell'appetito e disturbi del sonno) ed ha numerose controindicazioni (ipertiroidismo o tireotossicosi, depressione di grado grave, anoressia, storia di suicidio o pensieri suicidari, sintomi psicotici e schizofrenia) e precauzioni d'uso (disturbi cardiovascolari, disturbi psichiatrici, epilessia). Alla luce di tali caratteristiche, sono necessari trattamenti farmacologici alternativi. Diversi autori hanno riscontrato che bambini e adulti affetti da ADHD presentano concentrazioni plasmatiche significativamente più basse di acidi grassi polinsaturi (PUFA), inclusi acido eicosapentaenoico (EPA) e acido docosaesaenoico (DHA) e i dati ad oggi disponibili sembrano suggerire che l'integrazione di PUFA in pazienti con ADHD produce minime, ma significative, riduzioni dei sintomi dell'ADHD.

Al fine di valutare l'efficacia dell'integrazione di omega-3 nel migliorare i sintomi dell'ADHD, è stato condotto uno studio clinico randomizzato, controllato con placebo.

Lo studio ha incluso pazienti di età compresa tra i 6 e i 15 anni, con sintomi di iperattività, presi in cura presso cinque centri di riferimento per i disturbi di apprendimento in Francia. I pazienti dovevano presentare almeno sei sintomi di impulsività/iperattività e/o almeno uno dei sei sintomi di inattenzione da sei mesi o più. Sono stati esclusi i pazienti con intolleranza nota agli acidi grassi omega-3, coloro che avevano assunto integratori alimentari a base di acidi grassi/olio di pesce per più di una settimana durante i 3 mesi precedenti all'inclusione e coloro che avevano assunto MPH o altri farmaci per il trattamento dell'ADHD durante il mese precedente all'inclusione.

L'integrazione di acidi grassi consisteva in capsule morbide contenenti olio di pesce ricco di vitamine A, D ed E. Per i bambini di età compresa tra 6-8 anni, 9-11 anni e 12-15 anni, i dosaggi giornalieri di EPA e DHA sono stati, rispettivamente, pari a 336 mg/84 mg, 504 mg/126 mg e 672 mg/ 168 mg; le capsule contenevano, inoltre, 100 µg di vitamina A, 1,25 µg di vitamina D e 3,5 mg di vitamina E. La durata del trattamento è stata di 3 mesi, nel corso dei

quali non sono state ammesse altre terapie farmacologiche per il trattamento dell'iperattività, altri integratori contenenti omega-3 o farmaci ad azione psicotropa.

L'outcome primario è stata la valutazione della sintomatologia dell'ADHD in base alla Rating Scale versione IV (ADHD-RS-IV)\*, misurata prima dell'inclusione e dopo 3 mesi. Gli outcome secondari hanno, invece, incluso la sicurezza dei trattamenti (in termini di comparsa di eventi avversi) ed i cambiamenti dei punteggi, dal basale a 3 mesi, della scala di Conners (CPRS-R), del test di "L'Alouette", dell'Attentional Performance Tests for Children e della Children's Depression Inventory (CDI).

Da gennaio 2009 a dicembre 2010 lo studio ha arruolato 162 bambini. Il follow-up si è concluso nel marzo 2011, dopo aver completato tutte le visite programmate. Cinque pazienti, per i quali almeno un questionario ADHD-RS-IV non risultava compilato e conseguentemente l'outcome primario non era valutabile ai fini dell'analisi per-protocol (PP), sono stati mantenuti nell'analisi intention to treat (ITT). Quattro pazienti hanno ricevuto MPH durante lo studio (due in ciascun gruppo) e sono stati mantenuti nell'analisi ITT, ma non in quella PP. Quattro pazienti avevano una compliance <70% e sono stati esclusi dall'analisi PP (3 nel gruppo DHA-EPA, 1 nel gruppo placebo). Il 97,5% dei pazienti è risultato aderente alla terapia senza differenze statisticamente significative tra i gruppi (96,2% nel gruppo omega-3 e 98,7% nel gruppo placebo). Il cambiamento medio relativo dell'ADHD-RS-IV (Intervallo di Confidenza - IC95%) dal basale a 3 mesi è risultato pari a -19 (-26, -12)% nel gruppo placebo e -9,7 (16,6, -2,9)% nel gruppo DHA-EPA. La diminuzione è stata significativamente maggiore nel gruppo placebo ( $p=0,039$ ). L'analisi di sensitività, che ha previsto l'esclusione dei pazienti con punteggio mancante dell'ADHD-RS-IV, non ha modificato la differenza riscontrata tra i due gruppi ( $p=0,023$ ). Anche l'analisi PP, che ha coinvolto 148 bambini (71 nel gruppo DHA-EPA e 77 nel gruppo placebo), ha mostrato i medesimi risultati per quel che concerne l'outcome primario ( $p=0,084$ ). Le analisi secondarie, eseguite sui punteggi delle scale CPRS-R e CDI, non hanno mostrato alcuna differenza significativa tra i gruppi di trattamento; infine, nessuna differenza statisticamente significativa è stata riscontrata per gli esiti relativi all'Alouette test ( $p=0,28$ ). Per quel che concerne, invece, il profilo di tollerabilità, 11 bambini (14,9%) del gruppo DHA-EPA hanno presentato 13 eventi avversi, di cui 2 ritenuti correlati al trattamento in studio, mentre 8 bambini (10,7%) nel gruppo placebo hanno riportato 10 eventi avversi. Due pazienti nel gruppo DHA-EPA hanno riportato un grave evento avverso (ricovero per peggioramento dei sintomi ADHD).

I risultati del presente studio hanno dimostrato che il miglioramento dei sintomi dell'ADHD è stato maggiore nel gruppo di pazienti che ha ricevuto placebo rispetto a quello trattato con omega-3. La dimensione di tale beneficio è stata statisticamente e clinicamente significativa.

Poiché non esiste una spiegazione clinica del miglioramento dei sintomi nel gruppo trattato con placebo, il risultato potrebbe essere casuale. I risultati del presente studio confermano quelli di una metanalisi a cura di Gillies et al. Altre meta-analisi hanno concluso che l'aggiunta di PUFA produce piccole ma significative riduzioni dei sintomi dell'ADHD, anche se la rilevanza clinica di questi effetti deve ancora essere determinata. Similmente, i risultati di una revisione di Bos e Oranje riportano che esistono solo prove limitate a supporto dell'efficacia dell'integrazione di PUFA e di omega-3 in disturbi quali la malattia di Alzheimer, il disturbo depressivo maggiore e la schizofrenia. Infine, Lange et al. hanno concluso che i benefici dei PUFA sono marginali rispetto a quelli associati ai tradizionali trattamenti farmacologici per l'ADHD.

La mancanza di efficacia di DHA-EPA è da correlare all'assenza di un effetto farmacologico oppure al reclutamento di bambini con sintomi di ADHD moderati e, dunque, con ridotta possibilità di miglioramento. Nel presente studio, infatti, il punteggio totale della ADHD-RS-IV al momento dell'inclusione era pari a 37,3, corrispondente ad un grado di ADHD da lieve a moderato. È possibile che questa popolazione non possa trarre beneficio dall'integrazione di DHA-EPA.

Rimane, dunque, da definire appieno l'utilità dei PUFA in pazienti con ADHD e, a tal proposito, sono in corso due studi clinici (NCT02248948 e NCT00819429), i cui risultati forniranno ulteriori prove di efficacia dell'integrazione di omega-3 sui sintomi dell'ADHD.

**Riferimento bibliografico:** Cornu C, Mercier C, Ginhoux T, Masson S, Mouchet J, Nony P, Kassai B, Laudy V, Berquin P, Franc N, Le Heuzey MF, Desombre H, Revol O. A double-blind placebo-controlled randomised trial of omega-3 supplementation in children with moderate ADHD symptoms. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2017 Oct 5.

**Parole chiave:** ADHD, integrazione di acidi grassi omega-3, studio clinico randomizzato.

*Note: \*ADHD-RS-IV è una scala di 18 punti che valuta i sintomi dell'ADHD (9 per l'inattenzione e 9 per l'iperattività/impulsività). Ogni item è calcolato su una scala che va da 0 (assenza di sintomi) a 3 (sintomi gravi) e che determina un punteggio totale compreso tra 0 e 54.*

### **Utilizzo del Brentuximab Vedotin in pazienti con Linfoma di Hodgkin recidivo o refrattario che non sono eleggibili per il trapianto autologo di cellule staminali: uno studio retrospettivo tedesco e anglosassone**

*A cura della Prof.ssa Angela Ianaro*

Un numero consistente di pazienti con Linfoma di Hodgkin (LH) risponde alla chemioterapia di prima linea, tuttavia, in base alla terapia iniziale, si manifesta progressione o recidiva della malattia in circa il 20% dei pazienti dopo il trattamento primario. La terapia standard attuale, in questi pazienti, è la chemioterapia di salvataggio seguita da chemioterapia ad alte dosi e trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) che è stato dimostrato in grado di prolungare la sopravvivenza libera da progressione (PFS). Tuttavia, un numero rilevante di pazienti che sono refrattari alla chemioterapia, hanno età avanzata o importanti comorbidità, non sono eleggibili per l'ASCT, o scelgono di non sottoporsi a tale pratica presentando pertanto prognosi negativa. Fino a poco tempo fa, le opzioni di trattamento per questi pazienti erano limitate ad approcci terapeutici palliativi che includevano chemioterapia basata su gemcitabina, bendamustina, o radioterapia locale per il controllo dei sintomi. Il brentuximab vedotin (BV) è un anticorpo farmaco-coniugato diretto contro il CD30, un marker di superficie che risulta altamente espresso sulle cellule maligne di LH, mentre è poco espresso nei tessuti sani o sui leucociti non attivati rendendolo pertanto, un target ideale per terapie basate sull'utilizzo di anticorpi. Il BV è approvato per il trattamento del linfoma di Hodgkin recidivo/refrattario (rrHL) dopo ASCT o dopo almeno due cicli di terapia quando il ASCT o la chemioterapia combinata non sono opzioni terapeutiche. Sinora non sono stati valutati, nella pratica clinica di routine, gli esiti clinici del trattamento con BV nella popolazione non eleggibile al ASCT.

Scopo di questo studio è stato quello di descrivere gli esiti nel mondo reale del trattamento con brentuximab vedotin (BV) in pazienti con linfoma di Hodgkin refrattario o recidivante (rrLH) considerati non eleggibili al trapianto autologo di cellule staminali o che hanno rifiutato tale pratica clinica.

Questo studio è uno studio retrospettivo basato sulla revisione delle cartelle cliniche di pazienti provenienti da 45 diverse cliniche della Germania e del Regno Unito. Gli investigatori dello studio erano oncologi ed ematologi, selezionati mediante randomizzazione. Lo studio includeva pazienti di età  $\geq 18$  al momento della diagnosi di LH, avvenuta tra il 1 gennaio 2008 e il 30 giugno 2014, con progressione della malattia dopo regimi multi-chemioterapici, che non erano candidati eleggibili per il ASCT come stabilito dai loro medici curanti, e che ricevevano successivamente terapia con BV e non erano arruolati in studi clinici correlati al LH. I pazienti erano selezionati mediante randomizzazione dall'investigatore dello studio che selezionava i soggetti dello studio dall'intero pool di pazienti eleggibili. Nello specifico gli investigatori selezionavano i pazienti sulla base del mese della loro ultima visita clinica, ed ad ogni investigatore era assegnato un unico set di mesi. I dati raccolti includevano caratteristiche demografiche e cliniche, le diverse ragioni per la non eleggibilità al ASCT; tutti i regimi terapeutici precedentemente ricevuti dal paziente per il trattamento del LH; dosaggio del BV e numero di cicli; migliore risposta alla terapia e data della recidiva dopo tutti i regimi come valutato dall'investigatore; eventi avversi che si erano manifestati durante il trattamento con BV; date della progressione della malattia e morte per qualunque causa. Gli esiti clinici

includevano la migliore risposta al trattamento, la sopravvivenza libera da progressione (PFS), la sopravvivenza globale (OS), e gli eventi avversi (AE). Gli esiti erano innanzitutto descrittivi e riportati per l'intera popolazione dello studio e per Paese (Germania e Regno Unito). La PFS e l'OS erano analizzate usando il metodo non-parametrico di Kaplan-Meier. Erano inclusi in totale 136 pazienti (78 in Germania e 58 nel Regno Unito) con un'età media di 70 anni al momento della diagnosi iniziale di LH. La durata media del follow-up dall'inizio della terapia con BV è stata di 10.9 mesi (intervallo compreso tra 0.4-47 mesi). Le ragioni più comuni per l'ineleggibilità al ASCT erano comorbidità (74%) e età (57%). I pazienti ricevevano una mediana di 8 cicli di BV (intervallo, 6-15 cicli). Il grado di risposta globale era del 74.3% di pazienti e il 34.6% dei pazienti di entrambi i Paesi, raggiungeva una risposta completa al BV. La PFS mediana dall'inizio della terapia con BV era di 15.1 mesi (95% CI, 8.9-22.0 mesi), con il 52.1% (43.0%-61.2%) dei pazienti liberi da progressione a 12 mesi. La OS mediana dall'inizio del trattamento con BV era di 17.8 mesi (95% CI, 13.7 a 33.5 mesi), con il 68.2% (59.2%-77.1%) dei pazienti vivente a 12 mesi. Tra i 51 pazienti che morivano durante il periodo di follow-up, la causa di morte era correlata alla malattia (LH) in 33 pazienti (64.7%). Altre cause di morte includevano infarto del miocardio/sindrome coronarica acuta (n=9), polmonite (n=4), embolia polmonare (n=2), insufficienza multi-organo (n=1), e sconosciute (n=1). Gli eventi avversi più comuni riportati durante il trattamento con BV includevano leucopenia, anemia, e diarrea. L'incidenza di neuropatia periferica era del 9.6%, di cui il 92.3% dei casi non risultavano gravi.

**Conclusione:** I risultati di questo studio forniscono evidenze dal mondo reale sull'efficacia e sull'attuabilità del regime con BV in pazienti anziani o deboli con rrLH che non siano eleggibili al trapianto autologo di cellule staminali.

**Riferimento bibliografico:** Brentuximab Vedotin in Patients with Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma who are Ineligible for Autologous Stem Cell Transplant: A Germany and UK Retrospective Study

Authors: Paul J. Bröckelmann, Erin A. Zagadailov, Shelby L. Corman, Viktor Chirikov, Courtney Johnson, Cynthia Macahilig, Brian Seal, Mehul R. Dalal, Tim Illidge. Eur J Haematol. 2017 Sep 26. doi: 10.1111/ejh.12973. [Epub ahead of print].

**Conflitto di interessi: PJB:** consulente presso Takeda, compensi personali e per la ricerca da Bristol-Myers Squibb; TI: consulente presso Takeda; SLC, VC, CJ, CM: consulenti presso Takeda; EAZ, MRD: dipendenti Takeda; BS: dipendente di Takeda quando è stato effettuato lo studio.

### **Efficacia nella pratica clinica del tocilizumab nell'artrite reumatoide: sub-analisi dei dati del registro biologico italiano GISEA**

*A cura del Dott. Andrea Ballerini*

Ad oggi l'artrite reumatoide (RA) rimane una malattia dolorosa, debilitante e pericolosa per la vita. Tuttavia, la riduzione dell'infiammazione è stata recentemente correlata con un miglioramento della patologia e la remissione clinica. Tra i differenti farmaci biologi sviluppati dopo la scoperta delle cellule chiave coinvolte nei percorsi molecolari della patogenesi della RA gli inibitori del TNF-alfa (TNFi) quali l'adalimumab, l'etanercept e l'infliximab sono stati i primi ad entrare in commercio. In studi clinici randomizzati e controllati (RCT), questi ultimi hanno fornito prove di ridurre significativamente l'attività della malattia, il danno articolare e di migliorare la qualità della vita (QoL), in particolare in pazienti che non rispondevano adeguatamente ad un trattamento con DMARD. Poiché il 20-40% dei pazienti con RA non ha una completa risposta clinica ai TNFi, sono stati sviluppati farmaci alternativi quali il tocilizumab (TCZ) e l'abatacept. TCZ è un anticorpo monoclonale che ha per bersaglio l'interleuchina-6 (IL-6) impedendo il suo legame al recettore. Nei pazienti affetti da RA, il trattamento con TCZ ha indotto un rapido e sostenuto miglioramento nei segni e nei sintomi, a prescindere dalla precedente terapia.

Vari studi head-to-head hanno confrontato il profilo di efficacia e sicurezza dei biologi. In RCT, rispetto all'infliximab ed all'adalimumab, l'abatacept ha dimostrato un'efficacia simile in pazienti resistenti al metotrexato (MTX) in termini di risultati clinici, funzionali e radiografici.

Abatacept ha però ridotto gli eventi avversi gravi (SAE), e sono state riportate meno infezioni gravi, eventi infusionali acuti e disfunzioni causate da AEs. Gabay et al. hanno confrontato l'efficacia e la sicurezza della monoterapia con adalimumab o TCZ in uno studio di fase IV in pazienti per i quali il MTX era ritenuto inappropriato, dimostrando la superiorità della monoterapia con TCZ nella riduzione dei segni e dei sintomi. Recentemente, tre meta-analisi di RCT hanno confrontato l'efficacia di alcuni biologi nei pazienti con RA dopo 16-24 settimane di trattamento. In tutti i casi, rispetto agli inibitori di TNF-alfa ed abatacept, il TCZ ha mostrato una probabilità più elevata di essere il miglior trattamento per la risposta clinica valutata con lo score ACR (American College of Rheumatology). Gli studi RCT hanno solitamente periodi di follow-up inadeguati per valutare l'efficacia a lungo termine e la sicurezza delle terapie e comprendono pazienti molto selezionati che si differenziano dalle popolazioni più complesse osservate nella pratica clinica quotidiana. Pure gli studi di sorveglianza post-marketing, anche se spesso basati su periodi di osservazione più lunghi, non riflettono in modo preciso la pratica clinica reale. Per superare questi problemi sono stati creati dei registri di utilizzo.

Nel 2008 è stato istituito il Gruppo Italiano di Studio sull'Early Arthritis (GISEA) che si occupa di raccogliere dati da pazienti affetti da RA, artrite psoriasica e spondiloartrite. Sono state pubblicate relazioni basate sui dati del registro GISEA per quanto riguarda l'efficacia e la sicurezza nei pazienti con RA di TNFi e rituximab, ma non di TCZ.

L'obiettivo di questa sub-analisi era di esplorare l'efficacia e la sicurezza in pazienti con artrite reumatoide del tocilizumab dopo 2 anni di trattamento rispetto ad abatacept, adalimumab, etanercept ed infliximab, nel contesto della pratica clinica comune.

Il registro nazionale GISEA è stato istituito nel 2008 per registrare e monitorare i pazienti reumatologici trattati con farmaci biologici, retrospettivamente dal 1999 e prospettivamente dal 2008. Il registro non limita l'assegnazione dei pazienti ad un farmaco di studio e tutte le procedure sono parte integrante della cura dei pazienti di routine. I dati sono registrati all'inizio dell'inclusione nel registro ed ogni 6 mesi successivamente. I trattamenti vengono somministrati secondo lo standard di assistenza clinica in ospedale e nelle unità reumatologiche in tutta l'Italia. La scelta del trattamento è a discrezione del clinico. I pazienti sono inclusi se maggiorenni, diagnosticati con una malattia reumatica e dopo avere firmato un modulo di consenso scritto al momento dell'iscrizione. Il registro è stato approvato dai comitati etici locali ed è registrato su ClinicalTrials.gov Identifier (NCT01543594).

Ai fini di questo studio, sono stati considerati solo i pazienti con diagnosi di RA trattati con adalimumab, etanercept, infliximab, TCZ o abatacept tra il 1999 ed il 2014. Secondo l'approvazione del mercato, le dosi raccomandate erano le seguenti: adalimumab 40 mg sottocutaneo ogni due settimane, etanercept 50 mg sottocutaneo una volta a settimana (o 25 mg due volte alla settimana), infliximab 3 mg/kg endovena nelle settimane 0, 2 e 6 ed ogni 8 settimane successivamente, TCZ 8 mg/kg per via endovenosa ogni 4 settimane e abatacept 10 mg/kg nelle settimane 0, 2 e 4 e ogni 4 settimane successivamente.

Il presente studio comprendeva i seguenti dati registrati al momento dell'iscrizione nel registro GISEA (baseline): sesso, età, durata e attività della malattia, indice di massa corporea (BMI), comorbidità, somministrazione di steroidi concomitanti e eventuale dose di MTX. Sono stati inoltre raccolti i dati sugli eventi avversi che si verificano durante il periodo di follow-up.

Come outcomes sono stati considerati la remissione della malattia e il miglioramento clinico in base al punteggio di attività della malattia (scala DAS28) calcolato utilizzando la velocità di sedimentazione degli eritrociti (Erythrocyte Sedimentation Rate, ESR). La remissione di malattia era stata definita come un valore di DAS28-ESR  $\leq 2,6$  ed è stata valutata dopo 6, 12, 18 e 24 mesi dall'inclusione nel registro. Tutte le reazioni avverse ai farmaci osservate durante il trattamento sono state registrate e classificate sulla base della loro gravità.

Le variabili continue sono state riportate con statistiche descrittive e le variabili categoriche come frequenze. Il test chi-quadrato è stato utilizzato per valutare le differenze nelle variabili categoriche. Tutte le analisi sono state eseguite utilizzando InStat ed un valore  $p \leq 0,05$  è stato considerato statisticamente significativo.

Dal 1999 al 2014, sono stati trattati con biologici 7539 pazienti con RA in 14 centri italiani. Il 62,1% dei soggetti ( $n = 4679$ ) ha ricevuto farmaci biologici in prima linea, 22,2% ( $n = 1671$ ) in seconda linea e 15,7% ( $n = 1189$ ) in linee di terapia successive. Nel complesso, il 68,6% ( $n$

= 5171) dei pazienti ha ricevuto TNFi (etanercept nel 46,1% (n = 2384) dei casi, adalimumab nel 32,5% (n = 1681) e infliximab nel 21,4% (n = 1106)). TCZ e abatacept sono stati dati nell'8,9% (n = 673) e nell'8,3% (n = 628) dei casi, rispettivamente. Nella sub-analisi dei 7539 pazienti trattati con agenti biologici sono stati presi in considerazione 6472 (85,8%), che comprendevano quelli trattati con adalimumab, etanercept, infliximab, TCZ e abatacept.

Nel complesso, il 77,2% erano femmine e l'età media era di 55 anni. Per quanto riguarda le comorbidità, è stato riportato un tasso simile di cardiopatia (3,5% al trattamento con TCZ, 4,7% con abatacept e 5% con TNFi, p = 0,191), mentre l'ipertensione ed il diabete erano significativamente più frequenti nei pazienti trattati con TNFi (ipertensione 23,2 vs 14,3% nel gruppo che ha ricevuto TCZ e 15,3% nel gruppo che ha ricevuto abatacept, p <0,0001, diabete 4,9 vs 3,9 e 2,9% rispettivamente, p = 0,021).

I glucocorticoidi sono stati somministrati meno frequentemente in concomitanza con TCZ rispetto agli altri biologici, in seconda e terza linea (prima linea: 54% con TCZ vs 52,7% con abatacept e 58,1% con TNFi; p = 0,195; seconda linea: rispettivamente 54,9 vs 61,6 e 66,9%; p = 0,0079; altre linee: 57,4 vs 72,3 e 70,7% rispettivamente; p = 0,0002).

La remissione clinica è stata valutata in pazienti trattati con prima linea basata su biologici secondo la scala DAS28-ESR valutata a 6, 12, 18 e 24 mesi di follow-up. I valori di base del punteggio DAS28-ESR erano comparabili tra i tre gruppi di trattamento, essendo  $5,4 \pm 1,3$  per TCZ (n = 231),  $5,2 \pm 1,4$  per abatacept (n = 158) e  $5,4 \pm 1,5$  per il trattamento con TNFi (n = 3294; p = 0,50). Tuttavia, indipendentemente dalla linea di trattamento considerata, TCZ ha indotto la remissione in circa il doppio dei pazienti rispetto agli altri biologici considerati. TCZ come trattamento di prima linea ha indotto la remissione nel 51% (n = 76) dei casi già dopo 6 mesi, contro 23,3% (n = 21) con abatacept e del 26,2% (n = 560) con TNFi (p <0,0001). È importante sottolineare che la risposta farmacologica osservata sia persistita nel tempo, essendo osservata a 24 mesi nel 52,3% (n = 34) dei pazienti trattati con TCZ, contro 33,3% (n = 15) con abatacept e 34,4% (n = 486) con TNFi (p = 0,012). Tra tutti i biologici considerati, l'infliximab ha mostrato il tasso di risposta più basso, con 17,1% (n = 110) dei pazienti in remissione a 6 mesi e 20,9% (n = 91) a 24 mesi.

Il trattamento con TCZ ha consentito migliori risposte anche se dato come linee successive di trattamento rispetto agli altri biologici (a 6 mesi 43% (n = 117) con TCZ, vs 17,1% (n = 50) con abatacept e il 20,6% (n = 134) con TNFi, p <0,0001). Il tasso di remissione è rimasto superiore nel tempo con TCZ, (essendo 58,1% (n = 61) vs 34,5% (n = 50) con abatacept e il 31,6% (n = 124) con TNFi a 24 mesi, p <0,0001).

Durante il periodo di follow-up di 24 mesi, sono stati segnalati 202 eventi avversi al trattamento con TCZ, 230 con abatacept e 1135 con i TNFi. I più comuni sono stati infezioni, reazioni allergiche al farmaco biologico, aumento della transaminasi ed eventi cardiovascolari. In particolare, il tasso di reazioni allergiche alla somministrazione era significativamente più elevato dopo trattamento con TNFi (12,1 vs 9,9% con TCZ e 6,5% con abatacept, p = 0,039), mentre la frequenza di aumento delle transaminasi era significativamente più elevata dopo trattamento TCZ (11,4 vs 4,3% seguendo abatacept e 5,6% a seguito di TNFi, p = 0,0029).

L'analisi del registro GISEA di utilizzo dei farmaci biologici nell'artrite reumatoide ha mostrato che rispetto ad abatacept ed ai TNFi, il tocilizumab produce una remissione rapida e duratura, e in una percentuale più alta di pazienti, indipendentemente dalla linea di trattamento. L'efficacia di TCZ è stata accompagnata da un buon profilo di sicurezza.

Lo studio ha alcuni limiti tecnici, principalmente legati al disegno retrospettivo ed all'uso di DAS28-ESR come endpoint clinico, poiché il bloccaggio dell'IL-6 provoca direttamente la riduzione dei livelli delle proteine di fase acuta, correlate direttamente all'ESR. Tuttavia, il DAS28-ESR è stato utilizzato anche in precedenti studi RTC con i farmaci considerati e l'ESR dovrebbe diminuire in misura minore della CRP (proteina C reattiva) durante l'inibizione di IL-6. Inoltre, il tasso più elevato di remissione osservato nel gruppo trattato con TCZ è stato mantenuto fino a 2 anni, fenomeno non spiegabile dalla semplice diminuzione dell'ESR indotta dall'inibizione di IL-6. Una recente valutazione dal registro portoghese ha dimostrato che il tasso di remissione della malattia basata su CDAI a 6 mesi è stato significativamente più elevato nei pazienti affetti da RA trattati con TCZ che con TNFi.

La forza di questo studio si basa sul fatto che il registro rispecchia la pratica comune dell'utilizzo di biologi a livello comunitario. Inoltre, l'analisi attuale del registro GISEA ha consentito dati di follow-up più lunghi rispetto a quelli di studi precedenti.

**Parole chiave:**

Tocilizumab, inibitori del TNF-alfa, Artrite Reumatoide, Italia, Registro Pazienti.

**Conflitto di interessi:**

Laura Bianchino e Lidia La Grasta sono dipendenti della Roche S.p.A, Italia. Gli altri autori non hanno dichiarato nessun conflitto di interessi.

Roche S.p.A, Italia ha sostenuto finanziariamente l'OEG (osservatorio epidemiologico GISEA) per estrapolare i dati clinici dal registro GISEA. Gli autori hanno mantenuto la loro indipendenza nella progettazione dello studio, nell'interpretazione dei dati e nella scrittura del manoscritto.

**Riferimenti bibliografici:**

Iannone F, Ferraccioli G, Sinigaglia L, Favalli EG, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Gorla R, Bazzani C, Govoni M, Farina I, Gremese E, Carletto A, Giollo A, Galeazzi M, Foti R, Bianchino L, La Grasta L, Lapadula G.

Real-world experience of tocilizumab in rheumatoid arthritis: sub-analysis of data from the Italian biologics' register GISEA.

Clin Rheumatol. 2017 Oct 5. doi: 10.1007/s10067-017-3846-8. [Epub ahead of print].

**Efficacia e sicurezza della combinazione tra medicina tradizionale cinese e terapia FOLFOX per il trattamento del cancro allo stomaco**

*A cura della Dott.ssa Lara Testai (GdL di Farmacognosia e Fitoterapia, Università di Pisa)*

Nel trattamento del tumore allo stomaco l'intervento chirurgico è al primo posto tra le possibilità di cura, tuttavia la chemioterapia e la radioterapia rappresentano delle opportunità importanti nei pazienti con metastasi o che non possono essere sottoposti alla resezione chirurgica. Il regime terapeutico FOLFOX è riconosciuto a livello internazionale come approccio di prima scelta e si basa sulla chemioterapia combinata di 5 fluorouracile, leucovorin ed oxaliplatino. Tuttavia gli effetti avversi (ADR) più frequentemente registrati, sulla base della letteratura disponibile, sono leucopenia, disturbi gastrointestinali e disfunzione epatica, quindi la possibilità di ridurli è da prendere in forte considerazione.

D'altra parte, la medicina tradizionale cinese è utilizzata da millenni per il trattamento dei tumori in Oriente, ed oggi il suo impiego come terapia complementare per ridurre eventuali effetti avversi o migliorare le difese immunitarie durante la chemioterapia convenzionale è considerato un valido approccio. Dall'analisi della letteratura disponibile è riportato che 13 piante medicinali della medicina tradizionale cinese sono impiegate con riscontri benefici nel trattamento del tumore gastrico di IV grado.

Gli autori della meta-analisi a rete riportano i risultati ottenuti dall'analisi di 81 trial clinici randomizzati in cui sono state utilizzate 15 piante medicinali tipiche della medicina tradizionale cinese, utilizzate su un totale di 5978 pazienti; di questi 61 trial riportano risultati di efficacia clinica con 10 piante medicinali. In particolare, l'associazione Shengqifuzheng+ FOLFOX (OR = 1.57, 95% CI = 1.19-2.09), Compound kushen+ FOLFOX (OR = 2.12, 95% CI = 1.62-2.78), Huachansu+ FOLFOX (OR = 1.72, 95% CI = 1.08-2.80), Astragalus+ FOLFOX (OR = 3.06, 95% CI = 1.01-8.99), Kangai+ FOLFOX (OR = 2.01, 95% CI = 1.52-2.70) e Lentinan+ FOLFOX (OR = 1.99, 95% CI = 1.20-3.38) migliora significativamente l'efficacia clinica rispetto al regime FOLFOX da solo. Tra queste associazioni, quella con Astragalus è risultata la più significativa, non solo per quanto riguarda la valutazione dell'efficacia clinica, ma anche per l'outcome relativo al miglioramento della performance.

Infine l'associazione Kangai +FOLFOX mostra una frequenza di leucopenia significativamente ridotta se comparata con l'associazione Shengqifuzheng +FOLFOX (OR = 0.43, 95% CI = 0.19-0.94), seguita dall'associazione con i polisaccaridi dell'Astragalus. Per quel che riguarda le reazioni gastrointestinali, tutte le terapie combinate sono risultate superiori rispetto alla monoterapia con FOLFOX, senza mostrare differenze significative tra di loro. Infine per quel

che riguarda le disfunzioni epatiche, le associazioni Aidi +FOLFOX 4.38 (1.76,11.08), Shengifuzheng +FOLFOX 0.15 (0.014,0.94), Compound kushen +FOLFOX 0.21 (0.11,0.38) e Kangai +FOLFOX 0.34 (0.14,0.82) mostrano significativi benefici rispetto alla monoterapia FOLFOX, senza significative differenze tra i vari gruppi di trattamento.

Gli autori eseguono anche un'analisi cluster applicando i criteri SUCRA, attraverso la quale dimostrano che i polisaccaridi dell'Astragalus e Kangai sembrano ottime strategie per migliorare l'efficacia clinica e la performance del regime terapeutico FOLFOX; comunque la combinazione Astragalus+ FOLFOX resta superiore alle altre nel ridurre la leucopenia e i disturbi gastrointestinali, inoltre la combinazione tra Cantharidinate e Vitamina B6+ FOLFOX è associata ad effetti positivi nel ridurre i disturbi gastrointestinali e la disfunzione epatica.

Tali risultati clinici trovano conferme nella sperimentazione pre-clinica, per esempio riguardo ai polisaccaridi dell'Astragalus sono riportate in letteratura evidenze circa l'attività antinfiammatoria ed immunostimolante che si ritiene siano di supporto a potenziare l'effetto anti-tumorale, d'altra parte le saponine dell'Astragalus possiedono provate proprietà antiproliferative; inoltre riguardo al Kangai è stata dimostrata l'azione antiinfiammatoria.

In conclusione, sebbene questi risultati debbano essere confermati su numeri maggiori di pazienti, al momento l'associazione tra regime FOLFOX e polisaccaridi dell'Astragalus risulta dare i migliori vantaggi dal punto di vista dell'efficacia e della performance, ma anche nel contenere le ADR.

**Parole chiave:** trattamento del tumore allo stomaco, regime terapeutico FOLFOX, medicina tradizionale cinese, reazione avverse.

**Fonte bibliografica:** Dan Zhang, Jiewen Zheng, Mengwei Ni, Jiarui Wu, Kuaihuan Wang, Xiaojiao Duan, Xiaomeng Zhang and Bing Zhang. Comparative efficacy and safety of Chinese herbal injections combined with the FOLFOX regimen for treating gastric cancer in China: a network meta-analysis. *Oncotarget*, 8:68873-68889, 2017.

### Utilizzo ed efficacia nel mondo reale di omalizumab nel trattamento dell'asma severa

A cura del Prof. Giuseppe Nocentini

Nel 4% dei pazienti asmatici, il trattamento combinato con glucocorticoidi e beta-2 agonisti a lunga durata d'azione non riesce a controllare i sintomi (asma refrattaria severa). Omalizumab è un anticorpo monoclonale anti-Ig-E che diminuisce la risposta allergica nel paziente ed è indicato come ultima linea nel trattamento dei pazienti con asma persistente moderata o severa. Studi clinici dimostrano che il trattamento con omalizumab permette di ridurre la dose di corticosteroidi orali e il numero di ospedalizzazioni dei pazienti. Visti gli alti costi del trattamento è importante conoscere con precisione il rapporto costi/benefici nei pazienti trattati.

Scopo di questo studio osservazionale è stato quello di valutare nel mondo reale i costi e l'efficacia di omalizumab per il trattamento dell'asma severa rispetto a chi non utilizza questo farmaco, usando un database dell'Ontario (Canada).

Gli autori hanno condotto uno studio di coorte retrospettivo usando dati da un database dell'Ontario (Canada) relativi a trattamenti compresi tra 1 aprile 2012 e 31 marzo 2014. Il database utilizzato contiene dati relativi a pazienti con ristrettezze economiche, pazienti che vivono in strutture di cure o bisognosi di cure a domicilio e tutti i cittadini al di sopra dei 65 anni. Attraverso altri 2 database è stato possibile identificare i ricoveri e le visite d'emergenza. Attraverso un altro database è stato possibile identificare le visite mediche. Infine, un altro database annota i dati demografici, il luogo di residenza e lo stato vitale. In ciascuno di questi database il paziente è identificato tramite un codice identificativo unico che permette l'incrocio dei dati.

Lo studio ha preso in considerazione pazienti che hanno iniziato ad utilizzare omalizumab in modo continuativo nel periodo sopra menzionato. È stato definito nuovo utilizzatore un paziente a cui non è stato prescritto omalizumab nell'anno precedente l'arruolamento nello studio. La cronicità del trattamento è stata stabilita verificando se omalizumab veniva prescritto almeno ogni 60 giorni. I pazienti trattati con omalizumab sono stati seguiti per 365 dopo l'inizio del trattamento. Si è assunto che tutti gli utilizzatori soffrissero di un asma severa dal momento che questo è il criterio perché il costo del farmaco sia sostenuto dal sistema sanitario pubblico. Sono anche stati considerati pazienti con asma severa a cui non era stato prescritto omalizumab (pazienti non utilizzatori). La gravità dell'asma è stata valutata tramite i farmaci prescritti, corrispondente al grado 4 e 5 delle linee guida GINA (global initiative for asthma). Ogni utilizzatore di omalizumab è stato associato a 4 non utilizzatori giudicati simili all'utilizzatore sulla base di numerosi parametri incluso sesso, età ( $\pm 2$  anni) e dose di corticosteroidi orali assunti dal paziente.

L'outcome primario dello studio è stato il costo mediano del paziente (prospettiva del finanziatore del farmaco). Questo costo include: costi diretti e indiretti delle prescrizioni, ricoveri, visite di emergenza, visite mediche, interventi chirurgici in regime di day-hospital, servizi di riabilitazione, test di laboratorio e servizi a domicilio. Outcome secondari sono stati il numero di ricoveri correlati all'asma o le visite d'emergenza (modo con il quale si è tentato di quantizzare le esacerbazioni gravi), la prescrizione di un corticosteroide orale, il consumo di alti livelli di SABA (beta2-agonisti a breve durata d'azione) e numero di visite mediche.

Nel periodo specificato sono stati trattati con omalizumab per la prima volta 109 pazienti e 95 di questi sono stati associati a 352 pazienti asmatici non utilizzatori. Di questi pazienti, il 70% ha continuato ad essere trattato con omalizumab per 12 mesi con frequenza settimanale, bisettimanale o mensile. L'età media dei pazienti è risultata uguale a 61 anni e un terzo era maschio. Due terzi degli utilizzatori e dei non utilizzatori aveva un asma severa. Il 76% degli utilizzatori e il 66% dei non utilizzatori assumeva una terapia in combinazione quando formalmente arruolata nello studio. Nei 90 giorni precedenti l'arruolamento, gli utilizzatori e i non utilizzatori hanno assunto 297 puff e 205 puff di SABA, rispettivamente. Nell'anno precedente l'arruolamento gli utilizzatori e i non utilizzatori hanno visto il medico 18 e 14 volte, rispettivamente.

Nell'anno precedente l'arruolamento, gli utilizzatori e i non utilizzatori sono costati alla società 361 e 496 dollari canadesi al mese, rispettivamente (outcome primario). Durante il trattamento, il costo degli utilizzatori è aumentato di circa 6 volte per gli utilizzatori (2157 dollari canadesi) ed è rimasto quasi stabile nei non utilizzatori (aumento di 85 dollari canadesi).

Nell'anno precedente il trattamento, gli utilizzatori hanno avuto un numero di ricoveri e visite d'urgenza superiore ai non utilizzatori (6,6% vs 2,9%). Durante il trattamento, il numero di ricoveri e le visite d'urgenza degli utilizzatori e dei non utilizzatori non si è modificato in modo significativo ( $P=0,44$  e  $P=0,99$  per utilizzatori e non utilizzatori rispettivamente).

Nell'anno precedente il trattamento, gli utilizzatori hanno avuto un numero di prescrizioni di corticosteroidi orali per quadrimestre di molto superiore ai non utilizzatori (49,0% vs 16,8%). Durante il trattamento, il numero di prescrizioni di corticosteroidi orali per quadrimestre degli utilizzatori e dei non utilizzatori non si è modificato in modo significativo ( $P=0,99$  e  $P=0,22$  per utilizzatori e non utilizzatori, rispettivamente) anche se è diminuito negli utilizzatori (dal 49,0% al 42,9%) e aumentato nei non utilizzatori (dal 16,8% al 19,1%). Dati simili sono stati ottenuti relativamente al numero di prescrizioni dei SABA.

In una sotto-analisi nella quale sono stati presi in considerazione solo i pazienti che utilizzavano tre farmaci (antagonisti muscarinici a lunga durata d'azione oltre a corticosteroidi inalatori e SABA) prima dell'inizio del trattamento con omalizumab (25 pazienti), il numero di prescrizione di corticosteroidi orali per quadrimestre si è modificato in modo significativo ( $P=0,03$ ) passando dal 70,5% (prima del trattamento) al 50,9% (durante il trattamento).

Gli autori sostengono che il loro studio può essere importante per i finanziatori al fine di modificare i criteri di eleggibilità per la somministrazione di omalizumab nei pazienti affetti da asma severo. Un pregio dello studio qui presentato è la presenza di un gruppo di controllo opportunamente scelto, normalmente non presente negli studi osservazionali effettuati sui pazienti trattati con omalizumab. Un altro vantaggio dello studio è che gli autori hanno valutato l'evoluzione dei parametri critici nel corso dei mesi prima e durante il trattamento. In uno studio più piccolo di questo, altri ricercatori hanno dimostrato la mancanza di differenze

tra i pazienti trattati con omalizumab e quelli non trattati relativamente alla frequenza di esacerbazioni. Il risultato è dunque simile a quello osservato in questo studio.

La differenza tra i risultati osservati in questo studio e quelli degli studi clinici randomizzati potrebbe dipendere dalle caratteristiche della popolazione valutata. In particolare, l'età media dei pazienti esaminati in questo studio è stata di 61 anni, mentre l'età media degli studi clinici randomizzati è stata 43-48 anni. La differenza in età può rispecchiare una importante differenza nei livelli di rimodellamento dell'albero bronchiale e nella reversibilità dell'ostruzione. Potrebbe essere anche rilevante la definizione di esacerbazione data in questo studio (esacerbazione che comporta un ricovero o una visita d'emergenza) rispetto a quella data negli studi clinici randomizzati (che include anche, per esempio, una esacerbazione che comporta assenze dal lavoro o dalla scuola, e aumento del trattamento farmacologico). L'aderenza al trattamento, invece, è risultata molto simile in questo studio e negli studi clinici randomizzati.

Il beneficio del trattamento con omalizumab nel piccolo gruppo di pazienti trattati con tre farmaci alla baseline deve essere rivalutato su un numero di pazienti più grande.

Alcuni limiti dello studio sono la possibilità che i pazienti usati come controllo fossero diversi, in qualche modo, dal gruppo trattato. D'altra parte, una sotto-analisi relativa alla storia clinica di ciascun paziente trattato non ha evidenziato miglioramenti in seguito alla somministrazione di omalizumab. Gli autori non hanno avuto accesso a quanto avvertito dai pazienti trattati con omalizumab. Detto in altri termini, non è stato possibile capire se i pazienti riferiscono di sentirsi meglio in seguito al trattamento.

L'uso di omalizumab è associato ad un aumento del costo del paziente a cui non corrisponde una diminuzione delle esacerbazioni o dell'utilizzo dei corticosteroidi orali. Questo suggerisce che omalizumab ha una efficacia limitata nella popolazione studiata.

**Conflitti di interesse:** lo studio è stato finanziato dal Ministero della salute canadese. I finanziatori non hanno inciso in alcun modo sullo studio. Un autore ha ricevuto soldi da alcune case farmaceutiche. Gli altri autori dichiarano di non avere conflitti d'interesse.

**Parole chiave:** omalizumab, asma severo, costi pro-capite, studio del mondo reale

#### Riferimenti bibliografici

Tadrous M et al. Real-world health care utilization and effectiveness of omalizumab for the treatment of severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017 Oct 3. Preprint pubblicato on line. doi: 10.1016/j.anai.2017.08.016.

### Utilizzo ottimale degli anticorpi monoclonali anti-EGFR in pazienti con tumore avanzato del colon-retto

A cura della Dott.ssa Emanuela Salvatorelli

I pazienti con tumore metastatico del colon-retto (mCRC) non resecabile e non trattabile vengono sottoposti a chemioterapia palliativa al fine di ridurre i sintomi, migliorare la qualità di vita e la sopravvivenza globale. Il 5-fluorouracile rappresenta il farmaco più utilizzato e più efficace; l'introduzione di terapie combinate a base di fluoropirimidine e oxaliplatino o irinotecano, così come l'avvento di nuovi farmaci anti-EGFR (cetuximab e panitumumab) e anti-VEGF, ha comportato un allungamento della sopravvivenza fino a 2,5 anni. Diversi studi clinici hanno valutato l'efficacia clinica degli anti-EGFR in monoterapia o in terapie combinate con chemioterapici tradizionali, tuttavia non è ancora chiaro quale sia la combinazione più appropriata.

Al fine di individuare la strategia clinica ottimale nell'ambito delle terapie a base di anticorpi anti-EGFR nella cura dei pazienti con mCRC, gli autori della presente meta-analisi hanno analizzato dati clinici di efficacia, in termini di tasso di risposta globale (ORR), sopravvivenza libera da progressione (PFS) e sopravvivenza globale (OS) per ciascuna linea di trattamento. Gli autori hanno, inoltre, valutato se l'aggiunta di un anti-EGFR era superiore all'aggiunta di un anti-VEGF.

Per la meta-analisi gli autori hanno incluso 17 studi clinici che rispondevano a tali caratteristiche: i) studi controllati randomizzati su trattamenti di prima (n=2.580), seconda (n=1.057) o terza linea (n=444) con chemioterapia con o senza anticorpi anti-EGFR; ii) studi che riportavano dati sull'efficacia delle terapie con anticorpi anti-EGFR per ogni linea di trattamento (OS, PFS e ORR); iii) studi che includevano popolazioni di pazienti KRAS *wild type* (WT) (n=1.464) (almeno per l'esone 2). Per la valutazione di PFS e OS sono stati estrapolati i valori di *Hazard Ratios* (HRs), mentre per la valutazione di ORR sono stati estrapolati i valori di Odds Ratio (ORs). Tutti gli studi sono stati suddivisi in base al numero dei pazienti arruolati e corretti per variabili, incluse il tipo di chemioterapia (5-FU, capecitabina, oxaliplatino o irinotecano) o il tipo di anticorpo anti-EGFR somministrato (cetuximab o panitumumab).

I trattamenti di prima e seconda linea hanno evidenziato valori significativamente maggiori di ORR e di PFS solo in seguito a terapia combinata con chemioterapico più anticorpo anti-EGFR, mentre rimaneva invariata la OS. Una meta-regressione sul tipo di chemioterapico utilizzato ha evidenziato che tra irinotecano e oxaliplatino non c'era nessuna differenza significativa per PFS e OS ( $p=0,09$  e  $p=0,06$ , rispettivamente), tuttavia l'aggiunta di un anticorpo anti-EGFR aumentava significativamente il valore di ORR con irinotecano rispetto a oxaliplatino (OR 2,07 vs 1,42, rispettivamente). Un pool di tre studi clinici su terapie di prima linea, dove si confrontavano anticorpi anti-EGFR vs anti-VEGF, ha dimostrato un allungamento significativo della OS nel gruppo di pazienti trattati con anticorpi anti-EGFR. Trattamenti di terza linea hanno dimostrato un aumento significativo di PFS e di OS nel gruppo di pazienti trattato con anti-EGFR in monoterapia. Infine, i risultati sulla tossicità associata ai trattamenti hanno dimostrato che l'aggiunta di un anticorpo anti-EGFR in tutte le linee di trattamento aumentava la percentuale degli eventi avversi di circa il 20%.

In questa meta-analisi gli autori hanno evidenziato che solo in seguito a trattamenti di terza linea con anticorpi anti-EGFR si ottiene un aumento significativo di OS per pazienti KRAS WT, mentre in tutte le linee di trattamento gli anticorpi anti-EGFR aumentano significativamente PFS e ORR.

Nonostante questi risultati parziali, gli autori non sono riusciti a dimostrare variazioni significative associate a OS, PFS e ORR che avrebbero potuto fornire indicazioni più chiare sull'uso ottimale degli anticorpi anti-EGFR. Il confronto tra anticorpi anti-EGFR e anticorpi anti-VEGF ha evidenziato un aumento significativo solo in termini di OS in seguito a trattamento con anticorpi anti-EGFR. Questa incongruenza tra il risultato di OS e di PFS può probabilmente dipendere dai diversi trattamenti successivi somministrati, come ad esempio il più frequente utilizzo di oxaliplatino e fluoropirimidina nel gruppo di pazienti trattato con anti-EGFR. Inoltre, mentre la terapia combinata e la terapia sequenziale forniscono gli stessi risultati in termini di sopravvivenza, la terapia combinata risulta essere significativamente più tossica sia nei trattamenti di prima che di seconda linea. Sulla base di questi dati, l'utilizzo di un anticorpo anti-EGFR come monoterapia di terza linea potrebbe risultare un'opzione più efficace e più tollerabile. In questo contesto gli autori sottolineano la necessità di avere a disposizione biomarker predittivi di efficacia clinica (come l'espressione di EGFR nel tessuto tumorale, che però non sempre correla con i benefici clinici) e di resistenza primaria (come le mutazioni RAS) per terapie con anticorpi anti-EGFR. In particolare, in questa meta-analisi sono stati inclusi solo gli studi che escludevano pazienti con tumori portatori di mutazioni KRAS a carico dell'esone 2 e questo può aver portato ad una sottostima dell'efficacia del trattamento con anticorpi anti-EGFR nella coorte di pazienti RAS WT. La resistenza primaria in pazienti RAS WT potrebbe essere spiegata dall'eterogeneità intralesionale e interlesionale del tumore per la valutazione della mutazione RAS, e pertanto gli autori suggeriscono che la valutazione delle mutazioni nel DNA circolante senza cellule o nelle cellule tumorali circolanti potrebbe rappresentare un approccio migliore. Recentemente è stato anche riportato che la differenza nella localizzazione del tumore primario possa influenzare l'efficacia del trattamento con anticorpi anti-EGFR.

In conclusione, il trattamento con anti-EGFR migliora in modo significativo l'outcome di risposta e di sopravvivenza in pazienti con mCRC, KRAS WT, indipendentemente dalla linea di trattamento e dal tipo di chemioterapia. Riservare l'uso di anticorpi anti-EGFR come monoterapia di terza linea in pazienti con mCRC non trattabili rappresenta un'opzione valida ed efficace al fine di evitare il carico della terapia combinata e prevenire l'insorgenza di eventi

avversi. La terapia combinata, tuttavia, potrebbe essere utile per poter permettere la resezione radicale delle metastasi, anche se sono necessari ulteriori indagini in merito.

**Riferimento bibliografico:** van Helden EJ, Menke-van der Houven van Oordt CW, Heymans MW, Ket JCF, van den Oord R, Verheul HMW. Optimal use of anti-EGFR monoclonal antibodies for patients with advanced colorectal cancer: a meta-analysis. *Cancer Metastasis Rev.* 2017 Jul 10. doi: 10.1007/s10555-017-9668-y.

**Parole chiave:** cancro del colon-retto, anticorpi monoclonali anti-EGFR, meta-analisi, risposta al trattamento, sopravvivenza libera da progressione, sopravvivenza globale.

**Conflitti di interesse:** gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse.

---

### - **Dispositivi Medici in Evidenza** -

---

#### **Effetto della post-dilatazione arteriosa ottenuta in seguito ad intervento coronarico percutaneo primario con dispositivo bioassorbibile a rilascio di everolimus versus impianto di stent metallico a eluizione di everolimus: lo studio ABSORB STEMI TROFI II con angiografia e tomografia a coerenza ottica**

*A cura della Dott.ssa Maria Cecilia Giron*

La post-dilatazione in seguito ad impianto di dispositivo riassorbibile (BRS) a eluizione di everolimus è limitata a non più di 0,5 mm oltre il diametro nominale del dispositivo al fine di evitare la rottura dello scaffold indotta dalla sovraespansione, così come dimostrato dai risultati ottenuti con esperimenti di laboratorio e da evidenze di tomografia a coerenza ottica (OCT) nello studio clinico ABSORB Cohort B. L'applicazione routinaria di post-dilatazione con BRS è stata suggerita per migliorare il risultato dell'intervento angiografico e l'esito clinico a lungo termine come ad esempio la riduzione del rischio di trombosi in seguito ad impianto del dispositivo. L'uso di BRS può essere particolarmente promettente in pazienti con infarto acuto miocardico associato a elevazione del tratto ST (STEMI), sottoposti ad intervento coronarico percutaneo primario (PCI) per la predominanza di vasi di grande diametro, di placche soffici, non calcificate e vulnerabili. Dal momento che nello STEMI le principali lesioni vasali sono di solito costituite da un nucleo lipidico necrotico con presenza di trombo, non è chiaro se la tecnica di impianto dei BRS debba seguire ad esempio pre-dilatazione aggressiva e post-dilatazione ad elevate pressioni, fattori che potrebbero aumentare il rischio di embolizzazione distale, "no-reflow" e alterata riperfusione tissutale.

Scopo del presente studio è stato valutare l'effetto dell'intervento coronarico percutaneo (PCI) primario in presenza o assenza di post-dilatazione mirata al raggiungimento di un'uniforme espansione del dispositivo e alla guarigione della lesione arteriosa con esame angiografico e OCT a 6 mesi dall'impianto di BRS a rilascio di everolimus o di stent metallico ad eluizione di everolimus (EES) in pazienti inclusi nello studio clinico ABSORB STEMI TROFI II (Sabatè M. et al. *Eur Heart J.* 2016;37:229-40).

Il trial ABSORB STEMI TROFI II è uno studio clinico prospettico, randomizzato, in singolo cieco, di non inferiorità, multicentrico svolto in Europa che ha arruolato 191 pazienti con STEMI, sottoposti a PCI primario, e allocati a ricevere BRS (95 soggetti) o EES (96 soggetti). I principali risultati di questo trial sono stati pubblicati nel 2016 (Sabatè M. et al. *Eur Heart J.* 2016;37:229-40). L'aspirazione del trombo è avvenuta in tutte lesioni coronariche. I pazienti sono stati arruolati dopo adeguata espansione della lesione e valutazione di un flusso di grado TIMI (Trombolisi In Infarto Miocardico) pari a 2 dopo aspirazione del trombo e/o pre-dilatazione. La scelta dell'esecuzione di pre-dilatazione è stata lasciata al clinico specialista mentre quella di post-dilatazione è stata raccomandata in caso di risultato angiografico non ottimale (residua stenosi >10%). La post-dilatazione con palloncino è stata limitata a valori

non superiore a 0,25 mm del diametro dello *scaffold*. Gli *endpoint* dello studio sono stati l'area minima luminale intra-dispositivo ed il grado di guarigione della lesione determinato tramite OCT a 6 mesi dall'impianto. Gli *endpoint* secondari sono stati: area minima abluminale del dispositivo e le diverse variabili (difetto intraluminale, malapposizione, e non copertura) impiegate per il calcolo del punteggio di guarigione della lesione a 6 mesi. Come ulteriori *endpoint* sono stati considerati perdita tardiva del lume determinata con angiografia coronarica quantitativa alla data indice e a 6 mesi di *follow-up*. Le variabili lunghezza della lesione, diametro vasale di riferimento, diametro luminale minimo (MLD) intra-*stent* e intra-lesione, percentuale di stenosi in riferimento a MLD intra-*stent* e intra-lesione, sono state considerate come *endpoint* angiografici secondari.

Il PCI primario con post-dilatazione è stato eseguito in 48 soggetti con impianto BRS (50,5%) e in 25 pazienti con dispositivo EES (25,5%). Non sono state riscontrate differenze significative nelle caratteristiche cliniche dei pazienti e nella tipologia delle lesioni in entrambi i gruppi. Il diametro dei palloncini impiegato per la post-dilatazione è risultato più grande nel braccio BRS rispetto a quello EES ma con una massima pressione di utilizzo inferiore nel gruppo BRS. Nei pazienti con BRS le lesioni con post-dilatazione sono state associate ad una tendenza di minor area minima del lume a 6 mesi dall'impianto rispetto a quelle senza post-dilatazione ( $5,07 \pm 1,68$  mm<sup>2</sup> vs  $5,72 \pm 1,77$  mm<sup>2</sup>,  $p=0,09$ ) e ad una significativa maggior perdita tardiva del lume evidenziata con angiografia ( $0,28 \pm 0,34$  mm vs  $0,12 \pm 0,25$  mm,  $p=0,02$ ). Nessuna differenza nei valori di questi *endpoint* è stata osservata nei soggetti con EES a 6 mesi ( $5,46 \pm 2,18$  mm<sup>2</sup> vs  $5,55 \pm 1,77$  mm<sup>2</sup>,  $p=0,85$ ;  $0,08 \pm 0,39$  mm vs  $0,08 \pm 0,24$  mm,  $p=0,98$ ). Il punteggio di guarigione della lesione è risultato basso e paragonabile fra i gruppi in presenza e assenza di post-dilatazione (BRS= $1,55 \pm 2,61$  vs  $1,92 \pm 2,17$ ,  $p=0,48$ ; EES= $2,50 \pm 3,33$  mm vs  $2,90 \pm 4,80$  mm,  $p=0,72$ ).

In conclusione, questo studio ha dimostrato che, in pazienti selezionati con STEMI sottoposti a PCI con impianti di BRS o EES, l'esecuzione della post-dilatazione non si traduce in un aumento dell'area luminale o ad un miglioramento nella guarigione della lesione arteriosa al follow-up.

**Parole chiave:** intervento coronarico percutaneo, infarto acuto miocardico associato a elevazione del tratto ST, dispositivo riassorbibile a eluizione di everolimus

Conflitto d'interesse: Lo studio è stato sponsorizzato dall'European Cardiovascular Research Institute e finanziato da Abbott Vascular and Terumo Europe N.V. Alcuni autori dello studio hanno ricevuto precedenti finanziamenti da queste ditte o da altre industrie farmaceutiche o sono membri dell'advisory board di Abbott Vascular

#### Riferimento bibliografico:

Yamaji K, et al. Effect of Post-Dilatation Following Primary PCI With Everolimus-Eluting Bioresorbable Scaffold Versus Everolimus-Eluting Metallic Stent Implantation: An Angiographic and Optical Coherence Tomography TROFI II Substudy. JACC Cardiovasc Interv. 2017;10(18):1867-1877.

### Barriere specifiche per condurre studi clinici randomizzati sui dispositivi medici

A cura della Dott.ssa Arianna Carolina Rosa

L'accumularsi di scandali, negazioni alla commercializzazione, e ritiri dal commercio di dispositivi medici ha portato, in data 26 Settembre 2012, alla proposta di una regolamentazione sui dispositivi medici da parte del Consiglio e del Parlamento Europeo. In particolare un panel di esperti dello European Clinical Research Infrastructure Network (ECRIN) ha richiesto un maggior rigore clinico nella valutazione dei dispositivi medici in accordo a quanto previsto dalla Direttiva sui Dispositivi Medici. A questo si aggiunge una proposta presentata in data 21 Settembre 2015 e discussa in Lussemburgo durante un workshop della Joint European Forum for Good Clinical Practice e del MedTech Europe Medical Technology Working Party. I rappresentanti delle industrie dei dispositivi medici hanno argomentato che la

classica gerarchia di evidenze non si può applicare ai dispositivi medici e quindi gli studi clinici randomizzati non costituiscono il gold standard per la loro valutazione. È quindi chiara la necessità di costruire la migliore evidenza di benefici e danni adatta alla complessità intrinseca dei dispositivi medici.

La presente revisione appartiene ad una serie di revisioni sistematiche non-interventistiche per chiarire le attuali barriere alla realizzazione dei trial clinici randomizzati partendo dalla prospettiva dell'ECRIN. Le barriere specifiche qui discusse comprendono: (1) il disegno dello studio, (2) i requisiti minimi per la valutazione dell'outcome, (3) aspetti regolatori specifici per gli studi sui dispositivi medici.

Lo studio si è basato su una ricerca sistematica combinata di letteratura scientifica e comunicazioni ECRIN dal 2013 al 2017. La ricerca della letteratura è stata effettuata a Maggio 2016 utilizzando i motori di ricerca The Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE e Science Citation Index Expanded. Le parole chiave utilizzate sono state: evidence e medicine/practice, o clinical trial o systematic review + barrier o bottle/neck o obstacle + equipment o suppl o device.

La ricerca ha prodotto un totale di 9079 articoli, duplicati esclusi. Il processo di selezione ha ristretto la ricerca a 24 articoli rilevanti per i dispositivi medici e/o gli studi clinici. I risultati evidenziano l'esistenza di almeno 5 barriere alla realizzazione di studi clinici per valutare il rapporto beneficio/rischio dei dispositivi medici, percepite e reali: (1) tempo di valutazione, (2) accettabilità, (3) cecità, (4) scelta del gruppo di confronto e (5) curva di apprendimento. A queste si aggiungono le difficoltà nel determinare gli outcome appropriati e la mancanza di avvertenze, regolamentazioni e trasparenza scientifica.

(1) Scegliere il tempo più appropriato per la valutazione clinica di un dispositivo medico è una problematica specifica, dovuta ai frequenti cambiamenti nel design del dispositivo in seguito alla sua commercializzazione. Le industrie sono quindi preoccupate che uno studio possa raggiungere risultati nel momento in cui il dispositivo è ormai superato. Un timeline breve potrebbe permettere agli sperimentatori di raggiungere i risultati in tempi congrui. Inoltre, unità di studi clinici con esperienze specifiche sui dispositivi medici dovrebbero essere autorizzate a condurre gli studi. A queste considerazioni si aggiungono quelle del gruppo Idea, Development, Exploration, Assessment, Long-term Follow-up (IDEAL), secondo cui sarebbe necessaria una più estesa valutazione preclinica, considerando anche come differenti livelli di esperienza nell'uso del dispositivo possano portare ad un differente livello di performance nel condurre la procedura.

(2) Il reclutamento dei pazienti per una randomizzazione può essere difficoltoso qualora i pazienti e gli operatori sanitari preferiscano scegliere loro stessi il trattamento, e quindi rifiutino la randomizzazione. Questo può inficiare il raggiungimento di una numerosità campionaria sufficiente e quindi il raggiungimento di risultati validi. Inoltre, i pazienti potrebbero essere malinformati sul valore potenziale del nuovo dispositivo, con un conseguente bias qualora lo studio misuri come outcome uno riportato dal paziente. Una migliore accettabilità e una riduzione nei bias si potrebbero ottenere in studi clinici basati sulla competenza, attraverso la randomizzazione ad un medico specializzato. Questo però avrebbe lo svantaggio di essere affetto dal bias di entusiasmo. Come nuovo approccio, bisognerebbe effettuare uno studio qualitativo prima di iniziare lo studio clinico randomizzato.

(3) Ragioni etiche e pratiche rendono più difficile condurre uno studio in cieco per i dispositivi medici rispetto ai farmaci. Quando non è possibile la cecità da parte dei professionisti sanitari, questa dovrebbe essere sostituita da una valutazione in cieco dell'outcome. Inoltre, il data manager, la commissione aggiudicatrice, la commissione indipendente per monitoraggio dei dati e della sicurezza, gli statistici e colui che arriva alle conclusioni dovrebbero essere in cieco. Inoltre, è importante scegliere outcome obiettivi, punto focale affrontato dalla revisione. Negli studi clinici con dispositivi medici outcome tradizionali sono sopravvivenza, tasso di complicazioni o ancora endpoint surrogati (biomarker, tecniche di imaging e omica). Tuttavia, outcome ermeneutici quali, qualità della vita, autonomia, sconforto, disabilità, soddisfazione, sarebbero più appropriati. A questo si aggiunge il problema del reporting bias legato al ruolo dell'industria negli studi effettuati sui dispositivi medici: studi finanziati dall'industria sono più facilmente orientati a favore dell'intervento in sperimentazione anche in caso di risultati statistici non-significativi. Il coinvolgimento dell'industria non è necessario, ma dovrebbe essere scientificamente basato e completamente trasparente.

(4) La scelta del comparatore dovrebbe avvenire in accordo alle cure mediche standard ed al meglio delle evidenze disponibili sui trattamenti possibili. Possono però presentarsi problemi di accettabilità del paziente, e quindi reclutamento, qualora il comparatore sia una tecnica invasiva o una tecnica già ampiamente conosciuta. È quindi importante avvisare i partecipanti del beneficio complessivo dello studio, visto che ha il fine di standardizzare il contesto a livello preoperatorio (pazienti o equipaggiamento), perioperatorio (durata della procedura, strumentazione, manipolazione o cure), postoperatorio e riabilitativo.

(5) Ruolo chiave per l'ottenimento dei risultati è giocato dalla esperienza del personale. Pertanto, il grado di esperienza precedente dovrebbe essere quantificato. Inoltre, la complessità dovrebbe idealmente essere costante ed il livello di supervisione dovrebbe essere dettagliatamente descritto. Bisognerebbe, infine, raggiungere un plateau di apprendimento predefinito.

Gli autori concludono che, per valutare l'efficacia dei dispositivi medici si dovrebbe ricorrere quanto più possibile a studi clinici randomizzati. Le difficoltà nel condurre tali studi dovrebbero essere valutate da misure che stimino le curve di apprendimento. Nell'impossibilità di condurre uno studio clinico randomizzato, dovrebbero essere effettuati studi alternativi. Infine, gli autori sottolineano come sia necessario aumentare la veridicità delle pubblicazioni cliniche, pubblicando tutti i risultati ottenuti.

**Parole chiave:** studi clinici randomizzati, dispositivi medici, European Clinical Research Infrastructure Network

**Conflitto d'interesse:** tutti gli autori sono coinvolti nel progetto ECRIN-IA.

**Riferimento bibliografico:**

Neugebauer EAM et al. Specific barriers to the conduct of randomised clinical trials on medical devices. *Trials*. 2017 Sep 13;18(1):427. doi: 10.1186/s13063-017-2168-0.

---

## 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. Andrea Ballerini (Università di Milano) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Seconda Università di Napoli) Dott.ssa Cecilia Giron (Università di Padova) Prof.ssa Angela Ianaro (Università "Federico II" di Napoli) Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia) Dott.ssa Ariana Carolina Rosa (Università di Torino) Dott.ssa Emanuela Salvatorelli (Univ. Campus Bio-Medico Roma) Dott.ssa Cristina Schiavone Dott.ssa Lara Testai (Università di Pisa, GdL SIF di Farmacognosia)

**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).

**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](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.