



Newsletter numero 223 dell' 01.12.2017

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

- Switch dall'originator all'equivalente nell'era dei farmaci antiepilettici generici: risultati di uno studio di equivalenza clinica tra due specialità contenenti levetiracetam
- Studio di coorte retrospettivo sulle differenti formulazioni di interferone- β per la sclerosi multipla recidivante remittente
- Effetti di teriparatide e risedronato sul rischio di nuove fratture in donne in post-menopausa con grave osteoporosi (VERO): uno studio multicentrico, in doppio-cieco, double-dummy, randomizzato e controllato
- Rivaroxaban con o senza aspirina in pazienti con malattia coronarica stabile: un trial clinico internazionale, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo
- Sviluppo clinico dei vaccini per il cancro del seno HER2+: scenario attuale e prospettive future
- Sicurezza ed efficacia a lungo termine di reslizumab in pazienti con asma eosinofila
- Efficacia della Cannabis nel trattamento del dolore: risultati di una revisione sistematica e meta-analisi di studi clinici randomizzati

- Dispositivi Medici in Evidenza -

- Valutazione clinica del dispositivo PCoAD una nuova tecnologia di autosomministrazione orale di farmaci per il controllo dell'analgesia da parte del paziente ospedalizzato con dolore chirurgico in uno studio pilota di fattibilità
- Esplorazione e classificazione preferenziale dei benefici per il paziente dei dispositivi medici: uno strumento nuovo e generale per la valutazione economica della salute

Switch dall'originator all'equivalente nell'era dei farmaci antiepilettici generici: risultati di uno studio di equivalenza clinica tra due specialità contenenti levetiracetam

A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

Due farmaci sono bioequivalenti se i rapporti tra le rispettive concentrazioni plasmatiche massime (Cmax) e le aree sotto la curva concentrazione-tempo (AUC) ricadono in un intervallo che varia tra l'80% ed il 125% (con un intervallo di confidenza del 90%). Sebbene i farmaci antiepilettici generici siano più economici, il che risulta vantaggioso soprattutto per pazienti in politerapia, si ritiene controverso passare dal farmaco antiepilettico originator al generico. Molti studi osservazionali nella "real world" hanno mostrato una riduzione del controllo delle convulsioni, un aumento dei costi sanitari, della tossicità e degli eventi avversi dopo lo *switch* al generico, con conseguente incremento del ritorno al farmaco originator. I parametri farmacocinetici e la variabilità intra-individuale della bioequivalenza potrebbero spiegare tali risultati divergenti. I punti di vista in merito nei vari Paesi sono contrastanti e variano dall'evitare l'assunzione del generico in qualsiasi caso all'utilizzo del generico solo in specifiche situazioni monitorate per minimizzare il rischio di convulsioni o eventi avversi. La Lega Italiana contro l'Epilessia suggerisce di evitare lo *switch* tra prodotti farmaceutici in pazienti che raggiungono la completa remissione da convulsioni e considera gli antiepilettici generici come possibile scelta terapeutica solo se il paziente deve assumere un nuovo farmaco (terapia iniziale o aggiuntiva) o quando il controllo della patologia con l'originator non è soddisfacente. Ad ogni modo, si ritiene che sia preferibile evitare lo *switch* tra i farmaci generici di differenti case farmaceutiche. Levetiracetam (LEV) è uno dei più comuni farmaci antiepilettici impiegati in pazienti affetti da epilessia sia per il suo buon profilo di efficacia che di tollerabilità e vi sono ad oggi disponibili molti generici dello stesso (circa 20 solo in Italia), essendo scaduta la copertura brevettuale dell'originator.

Alla luce di ciò, è stato condotto uno studio osservazionale, pragmatico, in aperto, finalizzato alla dimostrazione dell'efficacia clinica e della sicurezza della monoterapia con levetiracetam generico (Epitiram; FB Health, Ascoli Piceno, Italia) dopo switch dall'originator (Keppra; UCB, Anderlecht, Belgio). Lo studio è stato finalizzato non solo alla valutazione dei parametri clinici ed elettroencefalografici, ma anche alla variabilità delle concentrazioni ematiche di entrambi i farmaci somministrati con lo stesso schema terapeutico.

Per tale studio osservazionale, pragmatico ed in aperto, sono stati arruolati 37 pazienti adulti affetti da epilessia generalizzata e focale che esprimevano il desiderio di *switchare* al farmaco generico per ragioni economiche. I criteri di inclusione prevedevano: 1) la monoterapia con il farmaco originator contenente LEV; 2) pazienti liberi da convulsioni da almeno 6 mesi rispetto alla visita iniziale; 3) buona *compliance* e collaborazione del paziente; 4) consenso informato. Erano, invece, esclusi i pazienti con pregressa storia di pseudo-convulsioni, disturbi neurologici progressivi, patologie psichiatriche non controllate o disturbi dell'umore che richiedevano terapia farmacologica nei precedenti 6 mesi, tentato suicidio o alto rischio di suicidio, abuso da farmaci o alcol nei precedenti 2 anni, gravidanza o allattamento e patologie mediche generali non controllate. Dopo un periodo di *screening* di circa 3 mesi, veniva effettuato uno *switch* dall'originator al generico allo stesso dosaggio. Per un periodo di 6 mesi, sono state valutate, mediante l'uso di un diario giornaliero (in cui i pazienti riportavano convulsioni, eventi avversi e assunzione delle compresse), l'efficacia, la tollerabilità, la *compliance* e la variabilità interindividuale delle concentrazioni ematiche del LEV al basale e a 3 e 6 mesi. Non vi era la possibilità di modificare o adattare il dosaggio nel periodo di osservazione. Ad ogni visita, venivano eseguiti esami clinici e neurologici, valutazioni mediante scale di efficacia (*Quality of Life in Epilepsy Inventory-31 (QOLIE-31)*, *Columbia-Suicide Severity Rating Scale*, *Bond-Lader Visual Analogue Scales*), monitoraggio elettroencefalografico e prelievi per la misurazione delle concentrazioni ematiche di LEV. Durante le visite di follow-up, veniva eseguita una valutazione mediante la *clinical global impression scale (CGI)*, una scala a 7 punti che permette di stabilire di quanto la condizione patologica del paziente sia migliorata o peggiorata rispetto al basale dall'inizio del trattamento. Sulla base del punteggio (1=migliorato moltissimo, 2=migliorato molto, 3=migliorato in minima parte, 4=nessun cambiamento, 5=peggiore in minima parte,

6=peggiorato molto e 7=peggiorato moltissimo), lo *switch* è stato considerato: molto soddisfacente (1 o 2), abbastanza soddisfacente (3) e non soddisfacente (4).

Per tale studio, sono stati arruolati 37 pazienti, di cui 23 donne e 14 uomini con un'età media di 39 anni (intervallo=21-72 anni). Un totale di 18 pazienti era affetto da epilessia idiopatica generalizzata e 19 da epilessia focale, ma tutti non avevano avuto episodi convulsivi negli antecedenti 6 mesi rispetto all'arruolamento. Tutti i pazienti assumevano l'originator di LEV come monoterapia al dosaggio medio giornaliero di 2162 mg (*range*=500-3000 mg). Inoltre, tutti i soggetti, ad eccezione di uno che ha rifiutato di cambiare l'antiepilettico dopo la visita al basale, sono passati dall'originator al generico di LEV allo stesso dosaggio. Tre dei 36 soggetti rimasti hanno abbandonato lo studio durante le visite di follow-up: il primo paziente (dopo una settimana) per una probabile congiuntivite allergica, il secondo (dopo 3 mesi) per sbalzi di umore/depressione e cefalea ed il terzo (dopo 5 mesi) per irritabilità. Nessuno dei 33 pazienti ha riportato convulsioni o eventi avversi nel diario. Non sono state osservate differenze significative nei referti elettroencefalografici e nei punteggi delle scale applicate nel confronto tra le visite fatte prima e dopo l'introduzione del generico di LEV. Le variazioni delle concentrazioni ematiche di LEV quando i pazienti passavano dall'originator al generico non differivano in maniera significativa dalla normale variabilità di tali concentrazioni alle visite di follow-up ($P=0,53$). Alla fine dei 6 mesi di follow-up, tutti i pazienti hanno espresso una buona impressione clinica personale (17 pazienti hanno considerato lo *switch* molto soddisfacente, 13 abbastanza soddisfacente e 3 non soddisfacente) e hanno continuato l'assunzione del generico. La valutazione della qualità di vita (mediante la scala QOLIE-31) ha mostrato un globale miglioramento dopo lo *switch*. La percentuale di pazienti ritornati all'originator nella piccola popolazione in studio è stata dell'8%.

I risultati dello studio suggeriscono che lo switch dall'originator di LEV al generico è stato facilmente gestibile e sicuro nella piccola popolazione presa in esame ed il generico in oggetto può essere considerato efficace e tollerato come il suo originator. Si è osservata solamente una lieve variabilità non statisticamente significativa delle concentrazioni ematiche di LEV dopo lo switch dall'originator al generico.

Negli ultimi anni, al fine di limitare le spese sanitarie, è stata presa in considerazione, a livello legislativo, la prescrizione dei farmaci generici come una delle soluzioni per massimizzare la riduzione della spesa farmaceutica. Nonostante i tentativi legislativi di facilitare la penetrazione dei generici sul mercato, la sostituzione di alcune classi di farmaci, come i farmaci psicoattivi, è stata recentemente ristretta. Gli antiepilettici rappresentano una delle categorie di farmaci per le quali l'uso del generico è fortemente dibattuto. Lo studio descritto ha valutato lo *switch* dall'originator di LEV, uno dei farmaci antiepilettici più utilizzati, ad uno dei suoi generici ad oggi disponibili (epitiram è stato scelto rispetto ad altri equivalenti per la sua ampia disponibilità in Italia e la composizione in eccipienti simile all'originator). Lo *switch* non ha mostrato sostanziali differenze in termini di efficacia e sicurezza e solo 3 dei 37 pazienti arruolati sono ritornati all'originator per insorgenza di eventi avversi. Lo studio presenta diversi limiti, tra cui la scarsa dimensione del campione e la mancanza di uno studio di farmacocinetica. Nonostante queste limitazioni, la scelta di uno specifico sottogruppo di pazienti liberi da crisi in monoterapia con LEV ha permesso di ottenere dati omogenei e di minimizzare la variabilità dei risultati a causa delle interazioni tra antiepilettici, resistenza a farmaci e scarsa *compliance*. Ad oggi, pochi studi hanno valutato la sicurezza e l'efficacia clinica dello *switch* dall'originator al generico nell'ambito degli antiepilettici e, a volte, le evidenze potrebbero essere contrastanti. Studi più ampi sono, quindi, auspicabili per la valutazione dell'equivalenza terapeutica degli antiepilettici generici.

Parole chiave: levetiracetam, originator, generico, *switch*, epilessia, studio di equivalenza clinica

Conflitto di interesse: Nessun conflitto dichiarato.

Riferimento bibliografico:

Fanella M, Morano A, Fattouch J, Albini M, Basili LM, Casciato S, Manfredi M, Giallonardo AT, Di Bonaventura C. Switch From Originator to Equivalent Drug in the Era of Generic Antiepileptic Drugs: Study of Keppra Versus Epitiram Clinical Equivalence. Clin Neuropharmacol. 2017;40(6):239-242.

Studio di coorte retrospettivo sulle differenti formulazioni di interferone- β per la sclerosi multipla recidivante remittente*A cura del Dott. Andrea Ballerini*

La sclerosi multipla (Multiple Sclerosis, MS) è una patologia del sistema nervoso che di solito inizia con un decorso recidivante-remittente (RR), e può convertirsi in una fase di accumulo progressivo d'invalidità (Secondary Progressive, SP). Le terapie attualmente disponibili chiamate disease modifying therapy (DMT) hanno dimostrato di ridurre l'entità e la gravità delle forme recidivanti-remittenti. Tuttavia, studi clinici sulla storia naturale della patologia hanno mostrato una dissociazione tra recidive e progressione della disabilità a lungo termine e di conseguenza il beneficio delle terapie utilizzate sulla progressione della disabilità è ancora incerto. L'evidenza dell'efficacia della DMT si basa su studi clinici randomizzati di durata relativamente breve e non sulla valutazione degli esiti della malattia a lungo termine. La loro estensione a lungo termine ha rimarcato l'importanza del trattamento precoce e continuo, ma non è riuscita a dimostrare alcun risultato comparativo sull'efficacia clinica effettiva per la mancanza dell'utilizzo di randomizzazione nella selezione delle coorti.

L'interferone- β è uno dei farmaci più vecchi ed ancora frequentemente prescritti per il trattamento della RR-MS. Meta-analisi hanno trovato diverse formulazioni di interferone- β simili in efficacia nel prevenire le recidive, mentre non è stato ottenuto nessun risultato definito sulla progressione della disabilità. Un'analisi aggregata ha suggerito una riduzione del rischio di progressione della disabilità usando interferone- β rispetto a nessun trattamento, ma non ci sono stati mai studi a lungo termine che hanno confrontato direttamente le tre principali formulazioni di interferone- β comunemente utilizzate clinicamente.

L'interferone- β è stato approvato per il trattamento della sclerosi multipla recidivante-remittente (RR-MS), mentre la sua efficacia nel prevenire la disabilità a lungo termine e la conversione in sclerosi multipla secondariamente progressiva (SP-MS) è ancora oggetto di discussione. Questo studio di coorte retrospettivo ha confrontato l'evoluzione clinica a lungo termine di pazienti con RR-MS appena diagnosticati e trattati con diverse formulazioni di interferone- β .

Lo studio monocentrico di coorte retrospettivo osservazionale qui riportato è stato condotto su dati prospettici raccolti nel database clinico del centro di cura e ricerca clinica per la sclerosi multipla, presso l'Università "Federico II" di Napoli. In conformità con le leggi e le normative vigenti in Italia, considerando che tutte le valutazioni cliniche facevano parte della pratica clinica comune in ambito universitario e che l'analisi retrospettiva includeva dati anonimi, non è stata richiesta l'approvazione dal comitato etico. Tutti i soggetti hanno firmato il modulo di consenso informato per autorizzare l'uso di dati personali a scopo di ricerca, e lo studio è stato eseguito in accordo con la buona pratica clinica e la Dichiarazione di Helsinki.

I criteri di inclusione erano: 1) nuova diagnosi di RR-MS clinicamente definita dal gennaio 2001 al gennaio 2010 (criteri di McDonald et al., 2001); 2) uso di interferone- β prescritto dopo la diagnosi, in accordo con le indicazioni per la pratica clinica dell'agenzia regolatoria italiana (AIFA, 2016). I criteri di esclusione erano: 1) presenza di forme primariamente progressive di sclerosi multipla; 2) età alla diagnosi <18 anni; 3) documentazione clinica incompleta; 4) uso precedente di altre DMT.

I pazienti con RR-MS appena diagnosticati e idonei per il trattamento con interferone- β hanno ricevuto la prima fornitura di farmaci con le istruzioni per l'amministrazione entro un mese dalla diagnosi. Nessun criterio specifico è stato applicato nella selezione della formulazione. Le valutazioni cliniche sono state programmate in base alla pratica clinica ogni 3-6 mesi. I pazienti sono stati inclusi nello studio fino al loro ultimo trattamento con la stessa formulazione di interferone- β iniziata al fine di valutare il contributo separato di ciascun regime sull'evoluzione clinica. I pazienti sono stati suddivisi in base all'interferone- β utilizzato per il trattamento in 3 gruppi: 1) Interferone- β 1a 44 mcg sottocutaneo (Rebif 44®) (Interferone- β 1a 44 mcg); 2) Interferone- β 1a 30 mcg a bassa dose infusionale (Avonex®) (Interferone- β 1a 30 mcg); 3) Interferone- β 1b 250 mcg sottocutaneo (Betaferon®) (Interferone- β 1b 250 mcg).

Le valutazioni cliniche sono state eseguite da medici specializzati in sclerosi multipla e qualificati per valutazioni della scala dello stato di disabilità (EDSS). Durante il periodo di studio, sono stati registrati i seguenti endpoint dell'evoluzione di malattia:

- ricorrenza delle recidive cliniche valutate come il tempo alla prima ricaduta durante il trattamento ed il tasso di recidiva annualizzato (annualized relapse rate, ARR) durante l'intero periodo di osservazione;
 - progressione della scala dello stato d'invalidità (EDSS) a 1 punto (indipendentemente dalle recidive);
 - raggiungimento di EDSS 4.0 (indipendentemente dalle recidive e sostenuto per 12 mesi);
 - passaggio dalla forma RR a SP (la malattia è stata considerata SP quando un progressivo accumulo di disabilità si era verificato dopo un corso di ricaduta iniziale ed è stato associato ad un peggioramento dello stesso sistema funzionale, indipendentemente dall'attività di recidiva).
- Il periodo di osservazione è stato esteso a 12 mesi al fine di confermare il raggiungimento degli esiti di disabilità indipendentemente dalle ricadute cliniche.

Le variabili demografiche e cliniche sono state confrontate tra i differenti sottogruppi (Interferone- β 1a 44 mcg vs Interferone- β 1a 30 mcg vs Interferone- β 1b 250 mcg) con il test del chi-quadro o l'analisi di varianza (ANOVA) con correzione post-hoc di Bonferroni a seconda dei casi. Il gruppo di pazienti trattati con Interferon- β 1a 44 mcg è stato considerato il riferimento di base per l'analisi statistica. Sono stati utilizzati modelli di regressione del rischio proporzionale per stimare le differenze nei tassi di ricaduta (tempo alla prima recidiva), di progressione della scala EDSS a 1 punto, il raggiungimento di EDSS 4.0 o la conversione a SP nei diversi gruppi di trattamento. I dati sono stati indicati come rapporto di rischio (HR) ed intervallo di confidenza al 95% (IC 95%). Per misurare le differenze di ARR tra i vari trattamenti è stato usato il modello di regressione di Poisson. Le covariate incluse nei modelli statistici erano le caratteristiche demografiche (età, sesso), la durata della malattia pre-trattamento (tempo passato dal primo sintomo segnalato alla diagnosi, al successivo inizio della DMT) ed il valore basale della scala EDSS. Le variabili del punteggio di propensione sono state utilizzate come covariate aggiuntive nei modelli di regressione per ogni risultato dello studio. I risultati sono stati considerati statisticamente significativi con una $p < 0,05$. L'analisi statistica è stata condotta con Stata 14.0 ed in cieco rispetto ai codici di trattamento utilizzati. Durante il periodo di studio sono stati diagnosticati con SM 685 pazienti. Tra questi 507 pazienti presentavano la forma recidivante-remittente e sono stati inclusi nell'analisi e seguiti per $8,5 \pm 3,9$ anni. I principali motivi di esclusione sono stati l'utilizzo di una terapia iniziale diversa dall'interferone- β ($n = 91$), la progressione della malattia alla diagnosi ($n = 42$), età < 18 anni ($n = 21$) e la mancanza di dati clinici necessari all'inclusione ($n = 23$).

Alla diagnosi i diversi gruppi di trattamento erano simili nella distribuzione di genere ($p = 0,884$), durata della malattia ($p = 0,522$) e EDSS ($p = 0,320$), ma erano diversi nell'età ($p = 0,007$). Nel gruppo trattato con interferone- β 1a 44 mcg i pazienti erano più giovani rispetto al gruppo trattato con interferone- β 1b 250 mcg ($p = 0,007$), ma non rispetto alla coorte trattata con interferone- β 1a 30 mcg ($p = 0,077$). I pazienti con interferone- β 1b 250 mcg avevano un tempo di follow-up più breve rispetto ad interferone- β 1a 44 mcg ($p < 0,001$) e interferon- β 1a 30 mcg ($p = 0,001$).

I pazienti trattati con interferon- β 1b 250 mcg hanno presentato un più alto tasso di conversione alla forma secondaria progressiva (HR = 2.054; $p = 0,042$) ed un più alto tasso di raggiungimento dell'EDSS 4.0, ma non significativo (HR = 1.207; $p = 0,063$) se confrontato con interferon- β 1a 44 mcg. I pazienti trattati con interferon- β 1a 30 mcg presentavano una percentuale non significativa di progressione dell'EDSS a 1 punto (HR = 1,04, $p = 0,070$), di raggiungimento di EDSS 4,0 (HR = 1,336; $p = 0,095$), e di conversione alla forma secondariamente progressiva (HR = 1.884; $p = 0,081$), rispetto alla coorte trattata con interferone- β 1a 44 mcg.

Utilizzando il modello di regressione di Poisson aggiustato, il tasso di recidiva annualizzato dei pazienti trattati con interferone- β 1a 44 mcg non era diversa da quelli con interferone- β 1b 250 mcg (Coefficiente = -0.008; 95% CI = -0.087-0.629; $p = 0,139$), o con interferone- β 1a 30 mcg (Coeff = 0,002; IC 95% = -0,389-0,372; $p = 0,964$).

I pazienti trattati con 44 mcg di interferon- β 1a hanno presentato un rischio lievemente ridotto d'accumulo di invalidità a lungo termine se confrontati con pazienti trattati con interferone- β 1b alla dose 250 mcg o con interferone- β 1a alla dose di 30 mcg. Questi risultati mostrano

quanto la formulazione, la frequenza di somministrazione e la dose di interferone- β possano influenzare l'evoluzione clinica a lungo termine della sclerosi multipla recidivante remittente.

Le differenze cliniche osservabili tra le formulazioni di interferone- β potrebbero essere dovute alla differenza di dose e della frequenza di somministrazione. Livelli più elevati d'esposizione cumulativa all'interferone β 1a sono stati associati ad un'evoluzione più lenta della malattia a 15 anni, rispetto ad un'esposizione inferiore al farmaco. Questo è anche possibile in quanto la biodisponibilità e la concentrazione sierica al picco dell'interferone- β sono dose-dipendenti e gli effetti biologici possono essere dunque dipendenti dalla dose e dalla frequenza della somministrazione.

Il presente studio ha diversi limiti, principalmente relativi alla sua progettazione non randomizzata, con un rischio maggiore di fattori di confondimento non misurabili. La dimensione del campione avrebbe potuto essere maggiore con una distribuzione più bilanciata tra i gruppi di trattamento. Inoltre, il periodo di reclutamento è stato relativamente lungo, ma l'inclusione del paziente era basata su criteri diagnostici omogenei. La durata del follow-up era diversa tra i gruppi di trattamento, ma per i modelli di sopravvivenza è stato considerato il tempo trascorso da ciascun paziente nella rispettiva coorte, limitando le differenze. Un gruppo di controllo senza trattamento o trattato con placebo sarebbe stato utile come riferimento nell'analisi, ma è difficile da inserire in questo tipo di studio anche per motivi etici. Sono poi stati usati parametri clinici per la valutazione dell'evoluzione della patologia per la mancanza di dati sulla risonanza per l'intera popolazione considerata. Non sono stati considerati o valutati gli anticorpi neutralizzanti l'interferone, ma in base ai dati della letteratura sembra improbabile una differenza significativa tra le varie coorti.

Parole chiave:

Sclerosi multipla, interferone-beta, studio di coorte retrospettivo, efficacia.

Conflitto di interessi:

Gli autori non hanno dichiarato conflitti di interesse rilevanti.

Riferimenti bibliografici:

Moccia M, Palladino R, Carotenuto A, Saccà F, Russo CV, Lanzillo R, Brescia Morra V.

A 8-year retrospective cohort study comparing Interferon- β formulations for relapsing-remitting multiple sclerosis.

Mult Scler Relat Disord. 2017 Nov 6;19:50-54. doi: 10.1016/j.msard.2017.11.006. [Epub ahead of print]

Effetti di teriparatide e risedronato sul rischio di nuove fratture in donne in post-menopausa con grave osteoporosi (VERO): uno studio multicentrico, in doppio-cieco, double-dummy, randomizzato e controllato

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

La cura dell'osteoporosi in donne in post-menopausa prevede due trattamenti, uno a base di farmaci antiassorbitivi e uno con farmaci che aumentano la velocità di formazione dell'osso. I primi, quali bifosfonati e denosumab, rallentando il riassorbimento osseo mediato da osteoclasti, riducono la perdita di osso, aumentandone la densità minerale con conseguente riduzione del rischio di fratture vertebrali, oltre che non-vertebrali e al femore. I secondi includono l'ormone paratiroideo e il suo analogo, la teriparatide, che, stimolando gli osteoblasti, producono nuovo tessuto osseo, incrementandone massa e forza e riducendo il rischio di fratture vertebrali e non vertebrali. Sebbene alcuni studi hanno confrontato l'effetto di queste due classi di farmaci su alcuni indicatori surrogate di forza e qualità dell'osso, non ci sono studi sul loro confronto diretto in termini di efficacia nella riduzione del rischio di fratture come endpoint primario.

Il presente studio ha avuto l'obiettivo di valutare gli effetti del trattamento di 24 mesi con teriparatide rispetto al trattamento con risedronato sull'incidenza di nuove fratture in donne in post-menopausa con fratture vertebrali pregresse, a prescindere da precedenti trattamenti

per osteoporosi.

Lo studio clinico *VERtebral fracture treatment comparisons in Osteoporotic women* (VERO), randomizzato, in doppio cieco e in parallelo, con gruppo di controllo attivo, multicentrico, realizzato in 123 centri specializzati nella cura dell'osteoporosi in 14 nazioni in Europa, America del Nord e del Sud, ha arruolato tra Ottobre 2012 e Giugno 2016 donne ultra quarantacinquenni in post-menopausa che si sottoponevano a visita ambulatoriale, con un T score di densità ossea lombare, del femore in toto e del collo femorale uguale o inferiore a -1,50 SD e con evidenze radiografiche di almeno due fratture prevalenti da fragilità vertebrale di grado moderato (ovvero una riduzione del 26-40% dell'altezza del corpo vertebrale) o almeno una di grado severo (oltre il 40% di riduzione), secondo la scala semiquantitativa di Genant*. Le pazienti dovevano, inoltre, presentare al basale livelli plasmatici normali di calcio legato ad albumina, di ormone paratiroideo e di tiroxina libera, e concentrazioni plasmatiche di 25-idrossi-vitamina D superiori a 23 nmol/litro.

Sono state escluse pazienti con le seguenti caratteristiche: patologie muscoloscheletriche irrisolte di natura non osteoporotica, carcinoma nei 5 anni precedenti lo screening, osteonecrosi della mandibola, fratture atipiche del femore pregresse, fattori di rischio per osteosarcoma, problemi gastrointestinali controindicanti la terapia con risedronato, danno significativo della funzionalità epatica, valore della clearance renale <30 ml/min, e donne che erano state sottoposte nei 6 mesi precedenti la randomizzazione ad interventi di vertebroplastica e cifoplastica di almeno terzo livello.

Erano consentiti precedenti trattamenti per osteoporosi, purché interrotti alla visita di screening, ad eccezione dei seguenti: acido zoledronico per via endovenosa la cui ultima dose risaliva a meno di 12 mesi dallo screening, ibandronato o pamidrono per via endovenosa somministrati a meno di 3 mesi dallo screening, denosumab per via sottocutanea somministrato a meno di 6 mesi dallo screening, terapie a base dell'ormone paratiroideo, teriparatide, e analoghi, né fluoruro a dosi terapeutiche.

Dopo lo screening, i pazienti eleggibili sono stati assegnati per randomizzazione in rapporto 1:1 al trattamento con teriparatide per via sottocutanea (20 µg/die) insieme a placebo per via orale (ogni settimana), o al trattamento con risedronato per via orale (35 mg a settimana) insieme a placebo per via sottocutanea (al giorno). A prescindere dal trattamento, tutti i pazienti ricevevano anche supplementi giornalieri di calcio (500-1000 mg) e vitamina D3 o D2 (circa 400-800 UI, che aumentavano a 2000 UI/die per quei pazienti che al basale riportavano concentrazioni di 25-idrossi-vitamina D tra 23-50 nmol/L). La randomizzazione è stata stratificata per storia di frattura vertebrale da fragilità (entro vs oltre un anno dallo screening) e per uso recente di bifosfonati, definito come: 1) trattamento, continuo o discontinuo, di almeno 6 mesi con un bifosfonato per uso orale nei 3 anni precedenti lo screening; 2) trattamento con acido zoledronico per via endovenosa a qualsiasi dose nei due anni precedenti; o 3) uso di ibandronato o pamidronato per via endovenosa a qualsiasi dose nell'anno precedente. Tutti i partecipanti allo studio, pazienti, ricercatori, radiologi e sponsor erano all'oscuro del trattamento assegnato.

Dopo la randomizzazione, i pazienti sono stati visitati ai mesi 3, 6, 12, 18 e 24, termine del trattamento in studio.

Radiografie della colonna vertebrale in proiezione laterale sono state effettuate a 12 e 24 mesi o prima in caso di una nuova frattura vertebrale. La frattura è stata definita nuova in caso di riduzione dell'altezza del corpo vertebrale di almeno il 20% (e 4 mm) di una vertebra integra al basale, in accordo alla valutazione della posizione di 6 punti sui corpi vertebrali da T4 a L4, e confermata da un aumento della gravità della frattura di almeno un grado in base ai criteri della scala Genant.

In caso di frattura preesistente, una riduzione di almeno un grado di questa scala indicava il suo peggioramento. Una frattura vertebrale era diagnosticata clinicamente in presenza di segni/sintomi altamente correlati ad essa, come forte dolore acuto alla schiena, dolore senza o al minimo sforzo, dolore localizzato ad una vertebra specifica e associato ad una ridotta motilità alla schiena, dolore a riposo, peggioramento del dolore in posizione eretta, a seguito di un colpo di tosse o di starnuto, sensibilità muscolare paravertebrale secondaria a spasmo, referto radiografico di una frattura vertebrale nuova o peggiorata. Le fratture non vertebrali sono state confermate tramite referti radiologici o chirurgici. Fratture patologiche, fratture del cranio, della faccia, delle dita, e del metacarpo erano escluse.

L'endpoint primario era rappresentato dalla percentuale dei pazienti con almeno una nuova frattura vertebrale comparsa nei 24 mesi di trattamento. Gli endpoint secondari comprendevano l'incidenza di fratture diagnosticate clinicamente (un composito di fratture vertebrali e fratture da fragilità non vertebrale), fratture da fragilità non vertebrale e fratture maggiori da fragilità non vertebrale (anca, radio, omero, bacino, costole, o femore). Endpoint secondari aggiuntivi includevano l'incidenza di nuove fratture vertebrali multiple, fratture di grado moderato o severo, fratture non vertebrali da un insieme di fragilità e traumi importanti, variazioni rispetto al basale della statura, dolore alla schiena e qualità della vita in relazione alla salute. Gli endpoint di sicurezza erano valutati tramite visita medica, esami di laboratorio e segnalazione di reazioni avverse.

Dei 1366 pazienti arruolati, 683 sono stati randomizzati a ciascun gruppo, ma 6 (tre per gruppo) sono stati esclusi dalle analisi perchè non trattati. Le caratteristiche al basale erano uniformemente distribuite tra i tre gruppi: la popolazione era prevalentemente di etnia caucasica con età media di 72,1 anni (DS $\pm 8,7$); il numero medio di fratture vertebrali prevalenti era di 2,7 (DS $\pm 2,1$) e il 36% della popolazione (n= 496) presentava una frattura vertebrale nei 12 mesi precedenti l'arruolamento. Il 72% dei pazienti aveva ricevuto un trattamento per osteoporosi, principalmente un bifosfonato (58%), di durata media di 3,5 anni per ciascun gruppo.

La durata media del trattamento in studio era sovrapponibile tra i gruppi (23,9 vs. 23,7 mesi nel gruppo con teriparatide e con risedronato, rispettivamente) così come la percentuale di pazienti aderenti al trattamento (72% per entrambi i gruppi).

L'incidenza a 24 mesi di nuove fratture vertebrali (confermate da radiografia) era di 5,4% nei pazienti trattati con teriparatide e di 12% in quello trattato con risedronato, con una conseguente riduzione del rischio assoluto del 6,6% (*risk ratio* 0,44, IC 95% 0,29-0,68; $p < 0,0001$). Il 6% (n= 31) dei trattati con teriparatide ha presentato almeno una nuova frattura vertebrale o il peggioramento di una preesistente rispetto al 12,9% (n= 69) dei trattati con risedronato, risultante in una riduzione del rischio relativo del 54%.

L'incidenza di frattura clinicamente rilevabile a 24 mesi era di 4,8% nel gruppo teriparatide rispetto al 9,8% nel gruppo con risedronato (HR 0,48; IC 95% 0,32-0,74; $p = 0,0009$). Analogamente, l'incidenza di prima frattura da fragilità non vertebrale era di 4% e 6,1% nei rispettivi gruppi (HR 0,66; IC 95% 0,39-1,10; $p = 0,10$).

Non sono invece emerse differenze significative relativamente all'incidenza di fratture maggiori da fragilità non vertebrale (3% vs 5%, rispettivamente; HR 0,58, 0,32-1,05; $p = 0,06$).

I risultati sono stati confermati anche per l'incidenza di nuove fratture vertebrali, di grado moderato e grave, fratture vertebrali multiple, e di qualsiasi frattura non vertebrale a prescindere dal livello del trauma. Nella valutazione dei diversi intervalli di tempo tra l'inizio del trattamento e la comparsa della nuova frattura, ovvero entro i primi 12 mesi, dai 12 ai 24 mesi e in tutto i due anni di studio, la percentuale di pazienti nel gruppo trattato con teriparatide si presentava costantemente e significativamente più bassa di quella dei pazienti trattati con risedronato. Le analisi *per-protocol* e aggiustata per distribuzione geografica hanno confermato i risultati principali delle analisi relative agli endpoint primari e secondari.

A 24 mesi, non sono emerse differenze significative tra i due gruppi relativamente alla riduzione della statura di 0,6 cm nel gruppo trattato con teriparatide vs. 0,5 cm in quello con risedronato, e al miglioramento clinicamente rilevabile del dolore alla schiena e qualità della vita.

I due trattamenti hanno mostrato un profilo di sicurezza sovrapponibile, ovvero ben tollerati senza alcun caso di osteonecrosi della mandibola nè di frattura atipica del femore. Gli eventi avversi comparsi più frequentemente con teriparatide comprendevano dolore agli arti (5,4% vs 2,6%), vertigine (4,4% vs 1,8%) e ipercalcemia (2,2% vs 0,1%). La caduta è stato l'evento avverso grave più comunemente riportato (2,2% nel gruppo con teriparatide vs 2,8% in quello con risedronato, $p = 0,60$), mentre la nausea quello che ha causato l'interruzione del trattamento (0,6% in entrambi i gruppi). I 22 decessi registrati durante lo studio non erano correlati ai trattamenti, a prescindere da accidente cardiovascolare, infarto del miocardio e polmonite che sono risultati fatali in 4 pazienti (2 per gruppo). In entrambi i gruppi non sono state registrate variazioni significative nel tempo di pressione sanguigna, frequenza cardiaca, peso ponderale e BMI. Sono emerse incidenze più alte di ipercalcemia, ipermagnesemia e iperuricemia nel gruppo trattato con teriparatide, ma di grado moderato e senza conseguenze.

Come previsto, la concentrazione plasmatica di 25-idrossi-vitamina D era più bassa nel gruppo con teriparatide nonostante somministrazione di dosi maggiori di integratori di vitamina D.

elle donne in post-menopausa con osteoporosi conclamata e ad alto rischio di fratture, il trattamento con teriparatide ha mostrato una migliore efficacia nel ridurre il rischio di nuove fratture vertebrali e clinicamente rilevanti rispetto a risedronato, a fronte di un profilo di sicurezza comparabile.

I limiti più importanti dello studio sono rappresentati dalla mancata valutazione prospettica della densità minerale ossea e degli indicatori biochimici del turnover osseo, effettuata invece negli studi pre-registrativi di entrambi i farmaci, e la difficoltà di applicare i risultati anche alle donne in post-menopausa a basso rischio di fratture, alla luce dei criteri di inclusione altamente selettivi.

Parole chiave: teriparatide, risedronato, nuova frattura vertebrale, RCT.

Conflitto di interesse: Lo studio è stato finanziato dalla Ely Lilly. Alcuni autori hanno ricevuto finanziamenti per la ricerca, compensi per consulenze e relazioni diverse aziende farmaceutiche. Nessun altro conflitto di interesse dichiarato è inerente allo studio pubblicato.

Rivaroxaban con o senza aspirina in pazienti con malattia coronarica stabile: un trial clinico internazionale, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo

A cura del Dott. Luca Gallelli

La malattia coronarica è una delle principali cause di morbidità e mortalità in tutto il mondo, ed è conseguenza di eventi trombotici acuti che comportano l'attivazione di piastrine e proteine della coagulazione. I farmaci inibitori del Fattore Xa e l'aspirina riducono gli eventi trombotici ma non vi sono dati relativi alla loro associazione in pazienti con malattia coronarica stabile.

Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare la sicurezza e l'efficacia di rivaroxaban a basso dosaggio (2,5 mg due volte al giorno) con aspirina o di rivaroxaban ad alto dosaggio (5 mg due volte al giorno) da solo, rispetto all'aspirina da sola nella prevenzione degli eventi vascolari maggiori in pazienti con malattia coronarica stabile arruolati nel trial COMPASS (cardiovascular outcomes for people using anticoagulation strategies).

E' stato effettuato uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo in 602 centri in 33 paesi nei pazienti con malattia coronarica stabile. Sono stati inclusi nello studio pazienti con infarto miocardico, malattia coronarica multi-vaso, storia di angina stabile o instabile, precedente intervento coronarico percutaneo multi-vaso o precedente bypass coronarico multi-vaso. I pazienti dovevano avere almeno 65 anni di età, un'aterosclerosi documentata o aver subito una rivascolarizzazione in un ulteriore tratto vascolare (carotideo o periferico) o almeno due dei seguenti fattori di rischio: fumo, diabete mellito, velocità di filtrazione glomerulare (eGFR) inferiore a 60 mL/min, insufficienza cardiaca o l'ictus ischemico non-lacunare almeno un mese prima della randomizzazione. Sono stati, invece, esclusi dallo studio pazienti con alto rischio di sanguinamento, ictus entro 1 mese, storia di emorragia o ictus lacunare, grave insufficienza cardiaca con frazione di eiezione inferiore al 30%, eGFR inferiore a 15 ml / min, necessità di una duplice terapia antiaggregante o di terapia antiplastrinica non a base di aspirina. Dopo aver firmato il consenso informato, i pazienti arruolati sono stati randomizzati in tre bracci di trattamento: rivaroxaban 2.5 mg due volte al giorno in associazione all'aspirina a basso dosaggio; rivaroxaban 5 mg due volte al giorno in monoterapia; aspirina in monoterapia. L'endpoint principale di efficacia era un composito di ictus, infarto miocardico o morte cardiovascolare. L'endpoint secondario di efficacia era un composito di morte per malattia coronarica, infarto miocardico, ictus ischemico o ischemia dell'arto acuto; occorrenza di infarto del miocardio, ictus ischemico, cardiovascolare morte o ischemia dell'arto acuto; e mortalità generale. L'endpoint primario di sicurezza era la comparsa di sanguinamento maggiore definito come sanguinamento fatale, sanguinamento sintomatico

in un organo o area critica, sanguinamento del sito chirurgico che porta al reintervento, o sanguinamento che porta alla visita o al ricovero in ospedale.

Lo studio ha randomizzato 27.395 pazienti in 33 paesi ed è stato interrotto prematuramente dopo 23 mesi di follow-up. I risultati principali hanno mostrato una riduzione altamente significativa del 24% dell'endpoint primario nel gruppo rivaroxaban + aspirina rispetto al gruppo in monoterapia con aspirina, al prezzo di un aumentato rischio di sanguinamenti maggiori ma non intracranici o fatali. Nello studio sono stati arruolati 7470 pazienti con vasculopatia periferica. Anche in questi pazienti, l'aggiunta del rivaroxaban all'aspirina, rispetto alla monoterapia antiaggregante, ha ridotto in modo significativo il rischio di morte cardiovascolare, infarto miocardico ed ictus (HR 0.72; 95% CI 0.57-0.90, $p=0.0047$) ed il rischio di eventi avversi maggiori a carico degli arti inferiori, inclusa l'amputazione (HR 0.54; 95% CI 0.35-0.82, $p=0.0037$). La monoterapia con rivaroxaban 5 mg due volte al giorno rispetto alla monoterapia con aspirina ha ridotto il rischio di eventi avversi maggiori a carico degli arti inferiori (HR 0.67, 95% CI 0.45-1.00, $p=0.05$) ma non l'endpoint primario dello studio (morte cardiovascolare, infarto miocardico ed ictus).

In conclusione, lo studio COMPASS dimostra che l'aggiunta di rivaroxaban a basso dosaggio all'aspirina in pazienti con malattia coronarica stabile, riduce la gravità degli eventi vascolari. Sebbene ci sia un aumento in sanguinamento, l'aggiunta di rivaroxaban all'aspirina si traduce in una significativa riduzione della mortalità.

Parole chiave: malattia coronarica, rivaroxaban, efficacia, sicurezza, analisi studio Compass

Conflitto di interessi:

Questo studio è stato finanziato da Bayer.

Riferimenti bibliografici

Connolly, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. Published Online November 10, 2017.

Sviluppo clinico dei vaccini per il cancro del seno HER2+: scenario attuale e prospettive future

A cura della Prof.ssa Angela Ianaro

Il cancro della mammella è una malattia eterogenea classificata clinicamente in base alla presenza, valutata mediante immunoistochimica, dei recettori ormonali per gli estrogeni e per il progesterone e sull'espressione del recettore 2 per il fattore di crescita epidermico umano (HER2). HER2 è sovraespresso nel 20-30% dei casi di cancro della mammella. L'immunoterapia con anticorpi monoclonali (mabs) anti-HER2 ha profondamente cambiato la storia clinico-terapeutica di questo sottogruppo di tumori della mammella sia nella malattia locale che metastatica. La sicurezza e l'efficacia dei vaccini HER2 sono state valutate in fasi iniziali di studi clinici, ma sinora, non sono stati raggiunti risultati rilevanti nelle fasi più avanzate.

Scopo di questa review è stato quello raccogliere ed analizzare criticamente i dati relativi alle più recenti scoperte correlate all'interazione tra il sistema adattativo immunitario e l'antigene HER2 nel cancro della mammella, i risultati degli studi clinici sinora pubblicati e la descrizione delle prospettive future nello sviluppo di vaccini HER2.

Peptidi immunogenici HER2 sono stati oggetto di studio sin dai primi studi clinici sui vaccini nella speranza di innescare una robusta risposta Th1-HER2 contro il cancro della mammella HER2+. Ad esempio il vaccino E75 [peptide E75 (HER2 369-377)] è un peptide di nove aminoacidi con affinità per i peptidi HLA di classe I localizzati nel dominio HER2 extracellulare in grado di elicitare una risposta immune E75 attivando una risposta Th1/CD8+ e Th1/CD4+ contro HER2. Una delle limitazioni allo sviluppo dei vaccini E75 è rappresentata dalla

restrizione ai sottotipi HLA-A2 e HLA-A3. Le risposte ai vaccini peptidici sono solitamente di breve durata. Un altro limite dei vaccini HER2 è legato all'overespressione di HER2 da parte delle cellule cancerose che provoca una riduzione dei livelli di MHC di classe I e un diminuito numero di molecole del complesso di presentazione dell'antigene (APM), consentendo al tumore di evadere l'immunosorveglianza. La sottoespressione delle molecole di classe I riduce la suscettibilità delle cellule tumorali alla lisi classe I-dipendente mediata dai CTL/CD8+. Una strategia più promettente è quella di valutare l'efficacia di peptidi contenenti sequenze capaci di legare antigeni HLA di classe I e II. Ad esempio, l'ibrido Ii-Key/HER2 (777-789) unisce un peptide HLA I HER2 con un epitopo MHC class II aumentando ulteriormente l'attivazione CD4+ helper e conservando la stimolazione dei CTL/CD8+. HER2 è sovraespresso nel 30-56% dei casi di carcinoma duttale in situ (DCIS) ed è un marker di progressione in carcinoma invasivo. Negli stadi iniziali di progressione del cancro del seno HER2+ da DCIS a tumore invasivo, c'è una perdita progressiva dell'immunità Th1 anti-HER2. In uno studio di fase 2, pazienti con DCIS HER2+ e cancro del seno invasivo i pazienti ricevevano infusioni sia intra-tumorali o intra-nodali di sei peptidi-HER2 MHC di classe II caricati con vaccino DC1. Erano somministrate sei iniezioni settimanali di vaccini DC1 HER2 a 54 pazienti (12 con cancro invasivo). Tutti i pazienti completavano lo schema di 6 settimane, nessuna interruzione del trattamento si verificava per tossicità e non erano riportate reazioni avverse di grado 3-4. E' da sottolineare che la risposta patologica completa (pCR) si raggiungeva su campioni chirurgici (DCIS; 28.6% e cancro invasivo; 8.3%). Risultati simili di pCR (33.3%) tra i pazienti con DCIS HR+ quando paragonati a i pazienti HR- (31.5%) si raggiungevano con l'aggiunta di terapia con antiestrogeni al vaccino DC1. Nell'insieme questi studi clinici suggeriscono che i vaccini HER2-DC sono ben tollerati e un sottogruppo di pazienti presenta notevoli benefici con regressione del DCIS. Finora il più grande studio clinico condotto per valutare la sicurezza e l'efficacia dei vaccini HER2 è stato condotto nel contesto adiuvante in base alla premessa di una maggiore efficacia del sistema immune adattativo contro foci tumorali microscopici. In risultati combinati di tre studi clinici in fasi iniziale, 108 donne HLA-A2/A3+ con linfonodi+ o con linfonodi- ad alto rischio, HER2- (IHC 1-3+) erano trattati con E75 combinati con GM-CSF nel trattamento adiuvante; erano osservate 79 pazienti HLA-A2/A3-. Il vaccino E75 vaccine era ben tollerato ed erano riportate reazioni avverse di grado 3 nel <5% dei partecipanti; nessuna tossicità di grado 4 era osservata. Dopo un follow-up di 60 mesi, la sopravvivenza libera da malattia (DFS) per le donne vaccinate era pari all'89.7% paragonata all'80.2% del gruppo di controllo (P = .08). Per le 37 pazienti che avevano ricevuto una dose ottimale di E75 e di GM-CSF (1000 μ g e 250 μ g al mese per 6, rispettivamente) la DFS a 5 anni era del 94.6% paragonata all'80.2% del gruppo di controllo (n = 79) (P = .05). La sicurezza e l'immunogenicità del vaccino AE37 [Li-Key hybrid HER2 peptide 776-790(AE36)] è stata valutata in uno studio pilota di fase 1b trial in base alla premessa di un'attivazione più prolungata della risposta CD4+ Th1 da parte di peptidi MCH di classe II. Un totale di 15 pazienti con cancro della mammella HER2+ (IHC 1-3+) linfonodi- erano vaccinate con AE37 e GM-CSF una volta al mese per 6 mesi. Nessuna reazione avversa di grado 3 o 4 era riportato. Si osservava una durata maggiore della risposta immune in pazienti che ricevevano il peptide AE36 non-ibrido HER2. La combinazione di terapie dirette verso HER2 con i vaccini è stata sviluppata sulla base di un'attività sinergistica dimostrata da dati preclinici che hanno mostrato che cellule trattate con trastuzumab erano più sensibili ai CTL/CD8+ stimolati con E75 provenienti da donatori HLA-A2+ rispetto a cellule non trattate. Disis et al. hanno riportato i risultati di uno studio clinico di fase 1/2 in cui 22 pazienti HLA-A2+ con HER2+ MBC già in trattamento con trastuzumab erano trattati con vaccini MHC di classe I e II HER2 combinati con trastuzumab. Il trattamento di combinazione era ben tollerato con eventi avversi di grado 3-4 dell'1%. Dopo una mediana di follow up di 36 mesi la PFS mediana era di 17.7 mesi che è favorevole se paragonata ai risultati di studi clinici condotti su pazienti trattati con solo trastuzumab (PFS mediana pari a 5-8 mesi). L'immunoterapia con mabs anti-HER2 ha profondamente rivoluzionato la terapia del cancro della mammella HER2+ negli ultimi anni. Questi miglioramenti non sono stati però seguiti da progressi nel campo dei vaccini HER2. Diverse sono le motivazioni per questo fallimento: (i) l'efficacia antitumorale dei mabs anti-HER2 con un grado di risposta globale compreso tra il 43 e l'80% rende gli studi clinici con i vaccini particolarmente impegnativi per dimostrare l'efficacia anti-tumorale, (ii) sinora gli studi clinici di fasi iniziali nel contesto metastatico non sono basati sul grado di risposta tumorale ma sono piuttosto dei piccoli studi clinici pilota, (iii) la progettazione di studi clinici adeguati su larga scala richiede enormi risorse finanziarie per la

produzione di vaccini, (iv) il reclutamento di pazienti in studi clinici con l'utilizzo di vaccini autologhi comporta un aumento del numero di pazienti.

Al momento non sono riportati risposte clinicamente significative ai vaccini HER2-diretti in studi clinici nonostante siano riportati profili di tossicità favorevoli.

Riferimento bibliografico: The clinical development of vaccines for HER2+ breast cancer: Current landscape and future perspectives
Authors: R.L.B. Costa, H. Soliman, B.J. Czerniecki. Cancer Treatment Reviews 61 (2017) 107–115.

Conflitto di interessi: R.L.B. Costa MD, H. Soliman MD non dichiarano conflitto d'interesse B.J. Czerniecki MD ha un brevetto per il vaccino DC1 con ImmunoRestoration.

Sicurezza ed efficacia a lungo termine di reslizumab in pazienti con asma eosinofila *A cura del Prof. Giuseppe Nocentini*

Reslizumab è un anticorpo monoclonale anti-IL-5 che riduce le riacutizzazioni asmatiche e migliora la funzione polmonare e il controllo dell'asma in pazienti con asma eosinofila.

La pubblicazione riporta i risultati di una estensione in "open-label" degli studi di fase 3 su reslizumab nel trattamento di pazienti affetti da asma eosinofila moderata/severa. In particolare, obiettivo dello studio è stato quello di valutare nel lungo termine la sicurezza di questo farmaco e la sua efficacia.

Lo studio effettuato è internazionale, multicentrico, non-randomizzato ed open-label è stato disegnato per valutare la sicurezza e l'efficacia a lungo termine di reslizumab endovena. Lo studio è consistito in una visita di baseline (corrispondente alla visita di chiusura dello studio di fase 3 controllato con placebo), seguita a una visita clinica ogni 4 settimane, una visita di chiusura (4 settimane dopo l'ultima dose di reslizumab) e una visita di follow-up dopo ulteriori 90 giorni (± 7 giorni).

Sono stati inclusi nello studio i pazienti che avevano completato gli studi precedenti (trattati con placebo o reslizumab) o a cui erano state somministrate almeno due dosi di reslizumab. I pazienti originariamente inclusi nello studio di fase 3 avevano un'età compresa tra i 12 e i 77 anni con asma non controllata adeguatamente (punteggio Asthma Control Questionnaire [ACQ] score $\geq 1,5$), eosinofilia (eosinofili ≥ 400 cellule/ μ l) e trattati con almeno 440 μ g/die di fluticasone propionato (o dose equivalente di altro glucocorticoide).

Sono stati esclusi dall'arruolamento pazienti: 1) con una comorbidità rilevante che avrebbe interferito con la corretta somministrazione del farmaco o compromesso la sicurezza della somministrazione; 2) con un'altra patologia rilevante del polmone; 3) con malattie non controllate adeguatamente; 4) con infezioni o malattie che avrebbe potuto compromettere la valutazione dell'asma; 5) fumatori. I pazienti non hanno potuto assumere durante lo studio altri trattamenti immunomodulatori o farmaci sperimentali. I pazienti non sono stati esclusi se assumevano glucocorticoidi orali (fino a 10 mg/die).

I pazienti hanno assunto reslizumab tramite infusione endovenosa (3 mg/kg ogni 4 settimane) per una durata massima di 24 mesi.

Obiettivo primario dello studio è stato quello di ottenere dati sulla sicurezza a lungo termine di reslizumab. La presenza di effetti avversi è stata monitorata attraverso test di laboratorio, esame fisico, valutazione dei segni vitali e prescrizione di nuovi trattamenti. Obiettivi secondari dello studio sono stati: valutazione dell'efficacia a lungo termine di reslizumab attraverso test di funzionalità polmonare, questionari che valutavano il vissuto soggettivo del paziente rispetto al controllo dell'asma (ACQ, Asthma Quality of Life Questionnaire [AQLQ], and Asthma Symptom Utility Index [ASUI]) e frequenza di utilizzo dei farmaci β_2 -agonisti a breve durata d'azione (SABA). L'efficacia è stata valutata ogni 4 settimane per le prime 16 settimane, a 24 settimane e ogni 12 settimane da quel momento in avanti. AQLQ è stato somministrato ogni 24 settimane. I campioni di sangue per la valutazione dell'eosinofilia sono stati ottenuti alle

settimane 4, 8, 24 e poi ogni 24 settimane. Ogni 24 settimane è stata testata anche l'immunogenicità del trattamento.

Nello studio sono stati reclutati 1052 pazienti provenienti da tre diversi studi di fase 3. Di questi pazienti, 481 (46%) provenivano dal gruppo placebo (reslizumab naïve) e 571 (54%) erano già stati trattati (reslizumab experienced). 106 pazienti si sono ritirati durante lo studio perché hanno ritirato il consenso (6%), a causa di eventi avversi (2%) o per mancanza di efficacia (<1%). I pazienti arruolati sono stati per il 61% femmine e per il 77% bianchi, con una età media di 47 anni (12-77) e un body mass index (BMI) medio di 27,7 kg/m². Come atteso la funzione polmonare, il controllo dell'asma come riportato dal paziente e l'utilizzo dei SABA era migliore nei pazienti reslizumab experienced che non nei pazienti reslizumab naïve. La conta degli eosinofili era 528 cellule/ μ l nei pazienti reslizumab naïve e 78 cellule/ μ l nei pazienti reslizumab experienced.

Non considerando il trattamento effettuato durante gli studi di fase 3, la durata del trattamento è stata 319 giorni (36-8490) nei pazienti reslizumab naïve e 343 giorni (36-863) nei pazienti reslizumab experienced. Circa la metà dei pazienti ha ricevuto un trattamento con reslizumab superiore a 12 mesi e il 17% più di 18 mesi. C'è poi da considerare che 483 pazienti erano già stati trattati con 3 mg/kg di reslizumab durante gli studi di fase 3. Per cui la durata di trattamento media in questi pazienti è stata di 656 giorni ($\pm$ 154), cioè circa 22 mesi. Il trattamento con reslizumab è stato ben tollerato, con almeno un evento avverso nel 67% dei pazienti reslizumab experienced e nel 75% dei pazienti reslizumab naïve. Eventi avversi correlati al trattamento sono stati osservati nel 7% e nel 10% dei pazienti reslizumab experienced e naïve, rispettivamente. Eventi avversi seri sono stati osservati nel 7% dei pazienti e nel 2% dei pazienti l'evento ha portato alla sospensione del trattamento, anche se nessuno di questi eventi è stato considerato essere correlato al trattamento.

Gli effetti avversi riportati più comunemente sono stati il peggioramento dell'asma, nasofaringite, infezioni delle prime vie aeree, sinusite e cefalea. Il peggioramento dell'asma è stato osservato nel 28% dei pazienti, mentre questo effetto era stato osservato nel 46% dei pazienti trattati con placebo durante gli studi di fase 3. Gli altri eventi avversi registrati sono comparabili, per frequenza, a quelli osservati nel precedente gruppo placebo. Eventi avversi locali correlati all'infusione del farmaco (dolore) sono stati rari. Brividi conseguenti all'infusione sono stati osservati in due pazienti. Sono state osservate anche due reazioni di ipersensibilità e due eruzioni cutanee. Nessuna di queste ha portato all'interruzione del trattamento. Le infezioni serie sono state rare (<1%) e con pattern non specifico, suggerendo che non si è trattato di infezioni correlate al trattamento. Non è stata osservata nessuna infestazione da elminti.

A tre pazienti è stato diagnosticato un basalioma. Sono state diagnosticate anche altre 12 neoplasie: 3 tumori della mammella, 2 melanomi, 1 linfoma, 1 tumore prostatico, un tumore anale, metastasi polmonari da tumore gastro-intestinale (dovute ad un tumore diagnosticato precedentemente), 1 tumore borderline ovarico e 1 tumore epiteliale ovarico. Di questi 15 pazienti, 5 avevano in anamnesi un tumore.

In generale, il pattern e la frequenza degli effetti avversi osservati sono risultati simili a quelli osservati nei pazienti trattati con placebo durante gli studi di fase 3. Non sono state osservate differenze nei test di laboratorio e nei segni vitali.

Durante lo studio, il 5% dei pazienti ha sviluppato anticorpi anti-anticorpo. L'attività dell'anticorpo non sembra essere modificata dalla comparsa degli anticorpi anti-anticorpo, né questa comparsa è stata correlata all'insorgenza di effetti avversi.

Ovviamente nei pazienti precedentemente trattati con placebo, il trattamento ha portato ad un miglioramento dopo 4 settimane che ha continuato a manifestarsi per tutte le 96 settimane. Nei pazienti già trattati con reslizumab durante gli studi di fase 3, il miglioramento della FEV₁ è stato mantenuto durante il trattamento. Un trend simile è stato osservato per gli altri due parametri (FVC e FEF₂₅₋₇₅). L'uso quotidiano di SABA, per quanto leggermente differente alla visita di baseline tra i pazienti reslizumab naïve e reslizumab experienced (2,1 vs 1,6 puff/die), non è cambiato durante il trattamento. La conta degli eosinofili è diminuita nei reslizumab naïve e rimasta stabile nei pazienti reslizumab experienced. Nella visita di follow-up (4 mesi dopo l'ultima dose di reslizumab) la conta degli eosinofili è aumentata, rimanendo comunque al di sotto dei valori osservati nei pazienti reslizumab naïve prima dell'inizio del trattamento.

Nella discussione, gli autori sostengono che la distribuzione dei tipi di tumore osservati nei pazienti trattati è consistente con l'incidenza globale di questi tumori, suggerendo che il

trattamento non favorisce lo sviluppo di un particolare tumore. La preponderanza di femmine arruolate nello studio spiega l'alta incidenza di tumori all'apparato riproduttivo femminile. Questo è il primo studio che valuta la sicurezza a lungo termine del reslizumab. Forza dello studio è quella di valutare più di 1000 pazienti per un totale di oltre 5500 infusioni di reslizumab. Limite dello studio è che non è stato possibile valutare la frequenza di abbandoni del trattamento, perché lo sponsor ha deciso di terminare lo studio non appena raggiunta una durata ed una numerosità sufficiente per valutare la sicurezza del trattamento. Infatti, l'85% dei pazienti ha terminato il trattamento perché lo studio è stato chiuso.

In pazienti con asma eosinofila moderata/severa, il trattamento con reslizumab (3 mg/kg) mostra un profilo di sicurezza favorevole nel lungo termine ed efficacia mantenuta nel tempo. Infatti, il miglioramento della funzione polmonare e nel controllo dell'asma inizialmente osservati vengono mantenuti almeno fino a 2 anni.

Conflitti di interesse: lo studio è stato finanziato da Teva Branded Pharmaceutical Products R&D. Tre autori sono/erano dipendenti della Teva quando è stato effettuato lo studio. Un autore è depositario di un brevetto sull'utilizzo degli anticorpi anti-IL-5 nell'asma. Altri autori hanno fatto parte di "advisory board" di numerose industrie farmaceutiche e hanno ricevuto soldi per conferenze dalle stesse case farmaceutiche, inclusa la Teva.

Parole chiave: Reslizumab, asma eosinofila, sicurezza a lungo termine

Riferimenti bibliografici

Kevin Murphy K al. Long-term Safety and Efficacy of Reslizumab in Patients with Eosinophilic Asthma. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017 Nov - Dec;5(6):1572-1581.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2017.08.024.

Efficacia della Cannabis nel trattamento del dolore: risultati di una revisione sistematica e meta-analisi di studi clinici randomizzati

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

Il trattamento del dolore cronico consiste nella combinazione di un approccio farmacoterapeutico, finalizzato alla riduzione dell'intensità dei sintomi, ed un approccio complementare non farmacologico.

Sebbene la *Cannabis sativa* sia da millenni impiegata come fibra tessile e come rimedio medicinale, le evidenze scientifiche a supporto della sua efficacia nel trattamento del dolore sono ancora poco chiare. La ragione di questo potrebbe risiedere nella limitata qualità e quantità di studi clinici condotti su questa specie vegetale. Alla luce delle recenti disposizioni regolatorie sull'utilizzo della *Cannabis sativa*, delle aperture da parte della comunità scientifica e dello sviluppo di tecnologie mirate al miglioramento del profilo farmacocinetico e di tollerabilità dei cannabinoidi, è importante comprendere la reale efficacia clinica di tali farmaci.

Al fine di valutare il profilo di efficacia e sicurezza dei prodotti medicinali a base di Cannabis nel trattamento del dolore cronico e acuto post-operatorio, gli autori hanno condotto una revisione sistematica e meta-analisi di studi clinici randomizzati.

La ricerca, effettuata sui database Medline/Pubmed e Google Scholar, è stata condotta utilizzando i seguenti termini: "cannabis", "cannabinoidi", "marijuana", "THC", "tetraidrocannabinolo", "dolore", "dolore cronico", "dolore post-operatorio". Gli autori hanno scelto l'intensità del dolore come misura di efficacia, valutata tramite le scale "numerical rating scale" (NRS-11), "numerical 11 point box" (BS-11) e "visual analog scale" (VAS). In tutti gli studi selezionati, l'intensità del dolore doveva essere compresa nel range 0-10. Dopo un accurato screening della letteratura scientifica sulla base di criteri di inclusione prestabiliti, sono stati selezionati 43 studi clinici per la revisione sistematica e 24 per la meta-analisi.

I risultati della revisione sistematica e meta-analisi mostrano che il trattamento con Cannabis è associato ad una significativa riduzione del dolore (-0,61; $p < 0,0001$), sebbene sia riportata anche una evidente eterogeneità dei risultati. In particolare, gli studi relativi alla valutazione

dell'efficacia della Cannabis nel trattamento del dolore cronico oncologico sono pochi e non recenti; maggiore è, invece, il numero di studi relativi al trattamento del dolore cronico neuropatico. D'altra parte, i risultati relativi al trattamento del dolore acuto post-operatorio mettono in evidenza una marcata eterogeneità, tanto che i risultati di alcuni studi clinici sembrano mostrare una maggiore efficacia del placebo rispetto alla Cannabis. L'analisi relativa al controllo dell'intensità di dolore e agli effetti analgesici rivela un'eterogeneità statistica che riflette probabilmente la reale dispersione dell'effect size. Inoltre, nella maggior parte degli studi la via di somministrazione era orale o oro-mucosale, ma gli studi di farmacocinetica rivelano che la via inalatoria è quella più rapida, capace di garantire un effetto analgesico dopo soli 7 minuti. Quindi, selezionando i soli studi clinici in cui i preparati a base di Cannabis sono stati somministrati per via inalatoria, si osservano i migliori benefici (riduzione media -0,93; $P=0,001$), sebbene l'eterogeneità resti evidente. Infine, per quel che concerne il profilo di tollerabilità, i principali eventi avversi associati all'uso di prodotti medicinali a base di Cannabis sono soprattutto relativi ai disturbi del sistema nervoso centrale e gastro-intestinale, più frequenti nel caso di una somministrazione orale e oro-mucosale.

Nel complesso, la valutazione degli effetti della Cannabis nel trattamento del dolore oncologico rivela significativi benefici rispetto al placebo, così come nel trattamento del dolore cronico di origine non oncologica; tuttavia, in entrambe le valutazioni l'eterogeneità statistica e la dispersione appaiono marcate.

In conclusione, l'utilizzo di preparati a base di Cannabis somministrati per via inalatoria per il trattamento del dolore neuropatico sembra dare i migliori benefici e minori eventi avversi, d'altra parte bisogna riflettere anche sul fatto che questo tipo di somministrazione non è ancora autorizzata in tutti i Paesi.

Parole chiave: preparati medicinali a base di Cannabis, efficacia, effetti avversi, trattamento del dolore cronico e post-operatorio.

Fonte bibliografica: Aviram J, Samuelli-Leichtag G. Efficacy of Cannabis-Based Medicines for Pain Management: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pain Physician*. 2017 Sep;20(6):E755-E796.

Conflitti di interesse: gli autori riportano di non avere conflitti di interesse.

- Dispositivi Medici in Evidenza -

Valutazione clinica del dispositivo PCoAD una nuova tecnologia di autosomministrazione orale di farmaci per il controllo dell'analgesia da parte del paziente ospedalizzato con dolore chirurgico in uno studio pilota di fattibilità
A cura della Dott.ssa Maria Cecilia Giron

La gestione del dolore acuto in ambiente ospedaliero è una continua sfida per il personale sanitario. Più dell'80% dei pazienti sottoposti a intervento chirurgico lamentano dolore post-operatorio e spesso riferiscono di non ricevere adeguate cure palliative con conseguente aumentata morbidità, mortalità e spesa sanitaria. D'altra parte la prevenzione o un'adeguata gestione del dolore post-operatorio può migliorare significativamente l'esito clinico, ridurre eventuali complicazioni, con ridotti costi sanitari e miglioramento della qualità della vita. In molti ospedali il personale infermieristico gioca un ruolo chiave nella valutazione e gestione del dolore post-operatorio ma spesso tende a sottostimarli e a non trattarli adeguatamente per impreparazione o per paura di complicazioni associate all'uso di farmaci analgesici. I farmaci oppioidi sono la terapia postoperatoria di scelta ma presentano significativi effetti collaterali, incluso il rischio di dipendenza ed abuso in seguito ad uso prolungato. Di conseguenza, il personale infermieristico deve mantenere uno stretto controllo sulla somministrazione di

analgesici al paziente e attivare procedure burocratiche per la somministrazione che portano via molto tempo. L'analgesia controllata da paziente (PCA) è un sistema di rilascio col quale il soggetto si può autosomministrare dosi predeterminate di farmaco per alleviare il dolore. Negli ultimi anni diversi dispositivi medici (DM) PCA si sono rivelati sicuri ed efficaci nel rilascio di farmaci antidolorifici nel cavo orale, fra cui il sistema innovativo PCoA Acute che fornisce il medicinale al letto del paziente con i seguenti vantaggi: impiega il farmaco nella sua confezione originale; rilascia e tiene traccia di ogni pillola direttamente somministrata nella bocca del paziente; mantiene un controllo stringente sul consumo di pillole; monitora la dispensazione da parte del personale sanitario; funge da armadio di sicurezza per analgesici narcotici ad alto rischio; dispensa solo al paziente che ha la prescrizione tramite riconoscimento di un identificatore personale; permette il monitoraggio in remoto e la gestione di allarmi o notifiche; facilita la raccolta d'informazioni sulle modalità di autosomministrazione e sullo stato clinico del paziente. Il dispositivo PCoA è una tecnologia che permette un controllo stringente sul consumo di farmaci analgesici da parte del paziente.

Scopo del presente studio pilota di fattibilità, aperto, multicentrico, controllato, è stato valutare la sicurezza, efficacia e usabilità del DM PCoA Acute oltre che il suo gradimento nella dispensazione di pillole nel cavo orale del paziente rispetto al metodo convenzionale basato sulla dispensazione del farmaco da parte del personale infermieristico.

Questo studio è stato disegnato e condotto da ricercatori del *CURA Hospital GFO* (Bad Honnef, Germania) e del *EvK-Protestant Hospital Herne* (Herne, Germania) in tre ospedali in collaborazione con la ditta DosentRx Ltd. (Hur Tuv, Israele), che ha sviluppato il DM. I pazienti selezionati per chirurgia elettiva otorinolaringoiatrica, toracica, ortopedica e ginecologica sono stati arruolati e suddivisi in 2 gruppi e trattati con farmaci analgesici a breve durata d'azione (ossicodone 5 o 10mg, o morfina 10mg) somministrati per via orale: un gruppo controllo (CONTR; n=43) che ha ricevuto i farmaci oppioidi direttamente dal personale infermieristico, ed un gruppo trattato (TRAT; n=27) che ha ricevuto gli stessi medicinali dispensati dal PCoA Acute. L'assunzione delle pillole di farmaco è stata registrata. Il grado di dolore è stato valutato nel paziente a riposo e in movimento. I criteri di inclusione sono stati: intervento chirurgico con ospedalizzazione minima di 3 giorni; terapia postoperatoria con farmaci oppioidi somministrati per via orale; assenza di controindicazioni per terapia con oppioidi per via orale; pazienti in grado di capire il questionario e fornire consenso informato. I criteri d'esclusione sono stati: dipendenza da oppioidi o altri farmaci/droghe; intolleranza agli oppioidi; terapia del dolore con anestesia o somministrazione endovenosa di farmaci analgesici; rifiuto del paziente ad assumere farmaci oppioidi; incapacità di deglutire le pillole.

Gli specifici obiettivi dello studio sono stati la valutazione di: i) sicurezza del PCoA Acute: assenza di sovradosaggio o di alterazioni nella forma delle pillole; ii) efficacia del PCoA Acute: il 90% dei tentativi di assunzione è stato eseguito con successo dal paziente e lo strumento ha funzionato correttamente senza criticità; iii) usabilità del PCoA Acute: il 90% dei pazienti e del personale sanitario utilizza con facilità il DM ed è soddisfatto; iv) vantaggi del PCoA rispetto al metodo convenzionale: tempo occorrente fra la richiesta della pillola e la sua assunzione per via orale < al 50%.

Questo studio pilota di fattibilità è stato condotto in tre ospedali tedeschi dove sono stati arruolati i pazienti da maggio 2016 fino ad ottobre 2017. L'intero studio è durato 6 mesi e non sono state registrati eventi avversi. Il tempo di somministrazione medio è stato ridotto a 8-58 minuti nel gruppo CONTR e a 1-17 minuti nel gruppo TRT ($p < 0,05$). Il gruppo TRT ha assunto un 67% in più di medicinale del gruppo controllo, ad indicare un'aumentata aderenza alla terapia. Il grado di dolore è risultato essere inferiore nei pazienti TRT. Oltre il 90% degli utilizzatori di PCoA Acute sono risultati soddisfatti per le proprietà ed usabilità.

In conclusione, questo studio ha confermato che PCoA Acute non è solo sicuro e selettivo ma è bene accettato dai pazienti e dal personale sanitario dal momento che può anche ottimizzare il tempo della somministrazione e la verifica delle pillole assunte con gli aspetti legislativi competenti.

Parole chiave: autosomministrazione, dolore postoperatorio, farmaci oppioidi

Conflitto d'interesse: Lo studio è stato commissionato, finanziato e valutato da Hur Tuv, Israele. DosentRx Ltd. (Har Tuv, Israel)

Riferimento bibliografico:

Wirz S, et al. Clinical Evaluation of a Novel Technology for Oral Patient-Controlled Analgesia, the PCoA® Acute Device, for Hospitalized Patients with Postoperative Pain, in Pilot Feasibility Study. *Pain Res Manag.* 2017;2017:7962135.

Esplorazione e classificazione preferenziale dei benefici per il paziente dei dispositivi medici: uno strumento nuovo e generale per la valutazione economica della salute

A cura della Dott.ssa Arianna Carolina Rosa

I dispositivi medici sono diventati una parte importante del sistema sanitario, ed il loro mercato è cresciuto enormemente negli ultimi anni. Questo ha portato ad una necessità crescente di una *health technology assessments* che aiuti il processo di decisione e che permetta di ridurre le iniquità regionali/nazionale nell'accesso alla tecnologia medica. La maggiore difficoltà nasce dalla mancanza di un metodo standardizzato per misurarne i benefici.

Scopo di questo studio Svedese è di esplorare ed identificare gli attributi dei benefici dei pazienti che portano un valore generale ai pazienti ed agli altri utilizzatori dei dispositivi medici, con lo scopo di ottenere una serie di attributi che possano essere applicabili nella valutazione di tutti i tipi di dispositivi medici usati da pazienti con ogni tipologia di malattia o disabilità. Inoltre, lo studio ha voluto valutare le preferenze relative di questi attributi nella popolazione svedese.

Per identificare gli attributi generali per i benefici al paziente rilevanti per varie malattie o disabilità e per diversi dispositivi medici, sono state condotte 5 interviste della durata di 1 h ciascuna a personale del sistema sanitario (infermieri e terapisti occupazionali; in media 15.8 ± 9.0 anni di esperienza) che lavorassero con un ampio gruppo di pazienti: pazienti con stomie, diabete, incontinenza urinaria, disordini cognitivi, anziani affetti da polipatologie. Le aree delle malattie/disabilità sono state selezionate al fine di coprire un gruppo eterogeneo di prodotti e per i quali i dispositivi medici possono avere un impatto sullo stato di benessere fisico, mentale e/o sociale. La lista preliminare degli attributi generali è stata validata attraverso questionari elettronici somministrati al personale precedentemente intervistato (n = 5), rappresentanti delle organizzazioni dei pazienti (n = 5) e produttori dei dispositivi medici (n = 6). Agli intervistati è stato chiesto di valutare la rilevanza di ogni attributo con una scala a 4 gradi (da 0 = per niente rilevante, a "+++" = molto rilevante). Inoltre è stato incoraggiato il suggerimento di nuovi attributi. Una seconda valutazione è stata effettuata dalla popolazione generale, selezionata tra coloro che avevano partecipato in precedenza ad un sondaggio nazionale accettando l'invito a partecipare allo studio, ed ha incluso 379 soggetti. Infine, le preferenze della popolazione generale, sono state misurate attraverso un questionario di usabilità somministrato a 15000 soggetti e disegnato sulla base di un esercizio di valutazione dove veniva richiesto di assegnare una priorità e scegliere tra i diversi attributi sulla base della percezione della loro importanza nell'uso dei dispositivi medici. La popolazione in studio è stata inclusa in maniera tale da garantire una rappresentanza omogenea in termini di età, sesso e regione di provenienza.

La lista preliminare ottenuta in seguito alle interviste del personale sanitario è risultata di 31 attributi generali. Alla loro validazione ha partecipato l'81.3 % dei soggetti coinvolti. Il loro coinvolgimento ha portato alla delezione di 8 attributi e l'aggiunta di 1. Pertanto, in seguito allo step di validazione, sono stati identificati 24 attributi generali. Di questi 24, ne sono stati identificati, dopo la valutazione della popolazione generale, 20.

Al questionario di usabilità hanno risposto 5545 soggetti, per un tasso complessivo di risposta del 37.0 %. In seguito al processo di esclusione random dei partecipanti al fine di avere una popolazione omogenea che rispecchiasse la popolazione svedese sono stati inclusi 3802

soggetti di cui 31.9 % di età ≥ 60 anni e 50.4 % donne. Il 75.3 % si riteneva in buona o molto buona salute, il 31.6 % riportava una esperienza personale di malattia cronica, il 19.9 % aveva avuto una esperienza personale di disabilità a lungo termine e il 33.3 % aveva avuto una esperienza personale di uso di un dispositivo medico.

I risultati del questionario di preferenza hanno dimostrato che la popolazione svedese ritiene attributi con maggiore preferenza relativa quelli collegati alla percezione di affidabilità del dispositivo medico, ridotta necessità di assistenza da parte di terzi, sensazione di controllo della malattia/disabilità e ridotta sensazione dell'essere malato o di avere una disabilità. Differenze specifiche tra i vari sottogruppi sono state rilevate in base a età, sesso ed esperienza di una malattia cronica. Le donne hanno percepito l'igiene personale e l'adattabilità ai bisogni come più importanti degli uomini. Gli intervistati più giovani hanno percepito attributi legati all'integrità sociale e alla riduzione dello sconforto come più importanti, mentre quelli più vecchi hanno percepito più importanti la facilità dell'igiene personale, l'adattabilità alle esigenze personali e gli attributi legati al senso di sicurezza. Infine, i pazienti che non avevano avuto esperienza personale di una malattia cronica hanno percepito come migliori i dispositivi che riducono la sensazione di compromissione dell'integrità personale.

Gli autori concludono che la maggiore forza degli attributi identificati nello studio è che forniscono le basi per un metodo adatto a valutare i benefici potenziali per il paziente e associati ai dispositivi medici rilevanti per un ampio range di malattie e disabilità.

Tra i punti di forza dello studio gli autori sottolineano la dimensione campionaria del sondaggio effettuato. Al contrario, tra i limiti vengono riportati i limiti insiti in una metodologia basata su strumenti di valutazione da parte del paziente e su questionari, nonché la validità dei questionari stessi in diversi sistemi sanitari. Infatti, la valutazione preferenziale degli attributi potrebbe essere differente in diversi Paesi, ed esplorare le specifiche preferenze nazionali di diversi Paesi sarebbe ottimale.

Gli autori concludono che, lo scopo del processo di esplorazione è stato identificare gli attributi potenziali e desiderati per un prodotto dal punto di vista dei pazienti. La lista risultante a permesso di creare una mappa dello spettro di attributi di un prodotto che sono valutabili dai pazienti, anche se questo non implica necessariamente che un attributo sia rilevante per tutti i dispositivi medici.

Parole chiave: soddisfazione del paziente, dispositivi medici, Health technology assessment

Conflitto d'interesse: nessuno dichiarato.

Riferimento bibliografico:

Lesén E. Exploration and preferential ranking of patient benefits of medical devices: a new and generic instrument for health economic assessments. *Int J Technol Assess Health Care*. 2017 Oct 25:1-9. doi: 10.1017/S0266462317000848.

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. Andrea Ballerini (Università di Milano) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Seconda Università di Napoli) Prof. Luca Gallelli (Università di Catanzaro) 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 Liberata Sportiello (Seconda Università di Napoli) 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**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@sigr.it; sif.farmacologia@sigr.it.

DISCLAMER – 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.
