



## Newsletter numero 232 dell' 01.05.2018

**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

- Problemi nel percorso verso l'uso dei farmaci biosimilari negli USA
- Uno studio nazionale multicentrico di vita reale sul Nintedanib nella fibrosi polmonare idiopatica severa
- Pembrolizumab come adiuvante rispetto al placebo nel melanoma resecato di stadio III
- Efficacia reale del vaccino anti-influenzale nella popolazione geriatrica italiana nel periodo 2016-2017
- Lo studio ROME (studio Retrospettivo Multicentrico Osservazionale su Eslicarbazepina): Efficacia ed effetti sul comportamento di Eslicarbazepina acetato come terapia aggiuntiva per gli adulti con crisi epilettica a esordio parziale nella vita reale
- Combinazione venetoclax-rituximab in pazienti con leucemia linfocitica cronica refrattaria o recidiva
- Monitoraggio a due anni di pazienti con fibrillazione atriale trattati con dabigatran per la prevenzione dello stroke: registro GLORIA-AF
- Botanicals per il trattamento della disfunzione erettile: review sistematica e meta analisi

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

- Studio controllato e randomizzato del cerotto emostatico Veriset™ per l'interruzione di emorragie cardiovascolari
- Preferenza dell'inalatore, attribuzione di importanza e soddisfazione di prescrittori e pazienti con asma, COPD o sindrome sovrapposta asma-COPD
- Sicurezza a lungo termine ed efficacia del gel intestinale levodopa-carbidopa nella malattia di Parkinson in fase avanzata

**Problemi nel percorso verso l'uso dei farmaci biosimilari negli USA**

A cura del Dott. Domenico Motola

L'entrata in vigore del *Biologics Price Competition and Innovation Act* (BPCIA) nel 2010 negli USA aveva generato molte aspettative di riduzione dei prezzi per i farmaci biologici grazie ai meccanismi di concorrenza. Il BPCIA aveva previsto un percorso accelerato per i biosimilari - prodotti simili a quelli di riferimento già autorizzati dall'FDA senza differenze rilevanti in termini di risposta clinica - per favorire la loro competizione con i medicinali biologici non più coperti da brevetto o esclusive di mercato. Le aspettative di maggiore concorrenza si basavano sulle esperienze in Europa e sulle stime elaborate dal *Congressional Budget Office* e dagli analisti privati. Sfortunatamente, i risultati raggiunti a oggi sono deludenti. Attualmente infatti, ci sono solo 7 prodotti biosimilari sul mercato statunitense, rispetto ai 14 che si trovavano sul mercato europeo in un intervallo di tempo simile dopo che in Europa era stato adottato un provvedimento analogo. Il Commissario dell'FDA Scott Gottlieb ha espresso il desiderio di accelerare lo sviluppo della competizione dei biosimilari. Solo il 3% (circa 3,2 miliardi di dollari) della spesa per medicinali biologici è soggetto alla concorrenza da parte dei biosimilari.

La causa di tutto ciò è probabilmente da ricercare in un insieme di fattori. Il primo fattore identificato è la complessità di molti prodotti biologici. Storicamente infatti, la maggior parte dei farmaci sono state piccole molecole di sintesi. I medici sono abituati agli equivalenti generici e sono disposti a prescriberli. Al contrario, alcuni studi condotti sui medici hanno rivelato che anche quei medici che prescrivono abitualmente medicinali biologici non hanno una chiara comprensione di che cosa siano i medicinali biosimilari. I medici sono quindi naturalmente riluttanti a prescrivere i biosimilari - anche perché gli stessi enti regolatori creano l'impressione che un biosimilare potrebbe non essere così simile al suo medicinale di riferimento. La FDA ha sviluppato dei regolamenti riguardanti la denominazione dei medicinali biologici e dei biosimilari. Le indicazioni della FDA sulla denominazione dei biosimilari prevedono che ogni prodotto includa il nome del principio attivo (denominazione comune internazionale, DCI) più un suffisso che identifica il nome del produttore. Per esempio, nel 2015 è stato approvato il primo biosimilare del medicinale Zarzio® con la denominazione filgrastim-sndz.

La logica di questo approccio è quella di assicurare le attività di farmacovigilanza: la nomenclatura consente alla FDA di attribuire eventuali reazioni avverse segnalate sia all'agente biologico specifico sia al produttore. È stato anche avanzato il dubbio che tale denominazione possa creare l'impressione che gli effetti clinici di un biosimilare possano differire significativamente dal prodotto di riferimento. Le differenze percepite tra prodotti concorrenti indeboliscono la concorrenza sui prezzi e le evidenze a oggi disponibili dimostrano che tali percezioni stanno avendo questo effetto nel mercato dei medicinali biosimilare. Sono stati anche proposti metodi di monitoraggio alternativi ipotizzando che possano essere meno propensi a indurre inavvertitamente che vi possano essere differenze di efficacia clinica. Ad esempio, l'uso di nomi commerciali è specifico per un produttore ma non ha alcuna conseguenza in merito agli effetti clinici. Un altro problema regolatorio attiene al tema della designazione di intercambiabilità tra un medicinale biosimilare e il suo farmaco di riferimento. Ciò infatti autorizza il farmacista a sostituire il biosimilare al posto del prodotto di riferimento senza coinvolgere il medico prescrittore.

L'intercambiabilità può promuovere una forte concorrenza sui prezzi, come dimostrato nel caso degli equivalenti di sintesi. Nel gennaio 2017, l'FDA ha pubblicato una bozza di linea guida che ha creato confusione nell'industria farmaceutica. Infatti, la designazione come biosimilare non richiede la dimostrazione di differenze cliniche nei risultati, ma l'identificazione di un prodotto di riferimento con cui il biosimilare è intercambiabile e la FDA richiede che ci sia equivalenza clinica nello stesso paziente se il biosimilare sostituisce il prodotto di riferimento. La FDA non è stata chiara sul fatto che questo requisito implichi il rispetto di uno standard aggiuntivo oppure la produzione di dati clinici aggiuntivi. Condurre studi clinici supplementari è un'attività molto costosa, quindi è importante fare chiarezza su questo punto. La FDA ha avanzato dei dubbi anche sulle risposte del sistema immunitario alla sostituzione del prodotto di riferimento con il

biosimilare. Le agenzie regolatorie europea e, più recentemente, quella australiana hanno dimostrato che tali rischi sono molto piccoli tanto che l'Australia sta per modificare le restrizioni sulla intercambiabilità dei biosimilari. L'assenza di chiare indicazioni statunitensi sull'intercambiabilità dei biosimilari limita la concorrenza sui prezzi.

Anche le modalità di pagamento dei programmi di assicurazione pubblica che acquistano i farmaci biologici scoraggiano la concorrenza. Il Medicare Parte B è un acquirente fondamentale che spende circa 16 miliardi di dollari all'anno in prodotti biologici. Nella parte B, i medici e le istituzioni ricevono una commissione per la somministrazione di farmaci pari al prezzo di vendita medio (*average selling price, ASP*) del farmaco più il 6%. I prodotti di riferimento e ciascuno dei loro biosimilari sono trattati come prodotti distinti (a novembre 2017), ma i medici sono rimborsati per ogni biosimilare all'ASP del prodotto selezionato più il 6% del prezzo del prodotto di riferimento. La logica è che, poiché il prodotto di riferimento generalmente costa di più, il medico sarebbe incentivato a prescrivere questo piuttosto che il biosimilare. Quindi, poiché i medici hanno meno familiarità con i biosimilari e le ricompense economiche sono simili, questo sistema di pagamento non favorisce una prescrizione finalizzata alla riduzione dei prezzi

Infine, la segretezza sui processi di produzione rappresenta un deterrente potenzialmente significativo per lo sviluppo della competizione da parte dei biosimilari. I farmaci di sintesi possono essere completamente caratterizzati analizzando i prodotti finali e qualsiasi processo di produzione darà origine a un prodotto che sarà approvato. Al contrario, i medicinali biologici sono molto complessi e non possono essere pienamente caratterizzati in questo modo. Quindi, mentre le piccole e medie imprese farmaceutiche dipendono quasi interamente dalla protezione e dall'esclusiva dei brevetti per preservare il loro potere di mercato, i produttori di biologici si affidano anche alla segretezza dei loro processi di produzione. L'implicazione è quella anche se le aziende titolari dei prodotti di riferimento forniscono campioni dei loro prodotti ai produttori di biosimilari, il segreto sul processo di produzione impedisce lo sviluppo di biosimilari dopo che un brevetto è scaduto.

In conclusione, sebbene alcuni dei singoli fattori analizzati possano avere effetti modesti, insieme sono sinergici e molto probabilmente contribuiscono al lento sviluppo della concorrenza nel mercato dei medicinali biologici. La spesa per i farmaci biologici negli USA è stata stimata in 105,5 miliardi di dollari nel 2016 e la crescita della spesa è stata in media del 10% all'anno di recente. Pertanto, la concorrenza ha la potenzialità di generare risparmi considerevoli, tuttavia se tali impedimenti dovessero continuare, sicuramente saranno persi risparmi economici significativi.

**Parole chiave**

Biosimilari, drugs, FDA

**Conflitti d'interesse**

Nessun conflitto di interesse

**Riferimento bibliografico**

Richard G. Frank. Friction in the Path to Use of Biosimilar Drugs. *New Engl J Med* 2018;378:791-93, doi: 10.1056/NEJMp1714908.

**Uno studio nazionale multicentrico di vita reale sul Nintedanib nella fibrosi polmonare idiopatica severa**

A cura del Dott. Fausto Chiazza

Per il trattamento della fibrosi polmonare idiopatica (IPF), solo 2 agenti farmaceutici sono presenti sul mercato. L'efficacia di questi 2 agenti in pazienti con IPF lieve-moderata (valutata mediante compromissione funzionale) è stata dimostrata da studi prospettici multicentrici randomizzati e controllati così come in diversi studi di vita reale. Tuttavia, sono disponibili

molti meno dati sull'efficacia di queste nuove opzioni terapeutiche nei pazienti con stadi più avanzati della malattia.

Nintedanib è diventato disponibile in Italia e in altri paesi europei dopo la commercializzazione di pirfenidone e in seguito a un programma di uso compassionevole (NPU). Questo programma ha reso disponibile il trattamento per soggetti che non erano idonei per la terapia con pirfenidone o che avevano sofferto di effetti collaterali da pirfenidone stesso.

Pertanto, la stragrande maggioranza dei pazienti ammessi al programma NPU era affetta da IPF severa, poiché quelli con compromissione funzionale lieve-moderata risultavano eleggibili per il trattamento con pirfenidone.

Lo scopo dello studio è stato quello di valutare l'andamento dei parametri di funzionalità polmonare in un sottogruppo di pazienti altamente selezionati (IPF grave) trattati con nintedanib.

Per essere arruolati nello studio, i pazienti dovevano avere più di 40 anni e una diagnosi confermata di IPF in conformità con le linee guida internazionali. Soggetti non idonei per il trattamento con pirfenidone a causa di parametri funzionali bassi (capacità vitale forzata [FVC]  $\leq 50\%$  e / o capacità di diffusione per monossido di carbonio [DLCO]  $\leq 35\%$ ) o quelli che avevano sperimentato effetti collaterali intollerabili dal farmaco sono inclusi nel programma NPU. Di questi ultimi, solo i pazienti che hanno soddisfatto i criteri funzionali di gravità richiesti dal nostro studio (predetto FVC  $\leq 50\%$  e / o DLCO  $\leq 35\%$ ) sono stati inclusi nel trial. I pazienti con una FVC  $> 50\%$  hanno avuto la possibilità di essere arruolati se non fossero in grado di sottoporsi a test DLCO, considerando questi pazienti affetti da malattia grave. Questi pazienti dovevano superare un periodo di *follow-up* di 6 mesi (DS  $\pm 2$ ) prima di iniziare il nintedanib seguito da un ulteriore periodo di follow-up di almeno 6 mesi (DS  $\pm 2$ ) dopo l'inizio del trattamento.

I criteri di esclusione per il programma NPU includevano livelli di alanina aminotransferasi, aspartato aminotransferasi o bilirubina superiori a 1,5 volte il limite superiore della norma; rischio di sanguinamento o trombosi; intervento chirurgico maggiore pianificato entro i successivi 3 mesi, tra cui trapianto polmonare, chirurgia addominale maggiore o maggiore intestinale; infarto miocardico nei 6 mesi precedenti o angina instabile nell'ultimo mese.

Il programma NPU è stato chiuso ad aprile 2016 quando nintedanib è diventato disponibile sul mercato italiano per il trattamento di IPF.

L'*endpoint* principale dello studio è stato quello di valutare l'andamento dei parametri della funzionalità polmonare prima e dopo il trattamento con nintedanib e di rilevare un possibile cambiamento nella tendenza del declino funzionale. In particolare, si voleva valutare se il deterioramento funzionale (in termini di % di perdita prevista e / o assoluta di FVC e DLCO) potesse essere modificato da nintedanib. È stata inoltre registrata la sopravvivenza dei pazienti dopo il periodo di trattamento di 6 mesi con nintedanib.

Quarantuno pazienti da 9 centri italiani sono stati arruolati nello studio. L'età media dei partecipanti era di 70 anni ( $\pm$  SD 8) con una marcata prevalenza di maschi (83%). Il tempo medio dalla diagnosi era di 20 mesi ( $\pm$  DS 28). Solo 7 soggetti erano stati precedentemente trattati con pirfenidone, mentre la maggioranza (59%) aveva ricevuto steroidi a basse dosi. La diagnosi istologica era disponibile solo in 6 pazienti (15%).

Il declino sia del DLCO assoluto che del DLCO% previsto è stato positivamente e significativamente influenzato dall'introduzione di nintedanib.

Nessuna modifica significativa è stata osservata negli altri parametri analizzati (FVC, volume espiratorio forzato in 1 secondo [FEV1], capacità polmonare totale [TLC] e% FVC / DLCO%).

Un totale di 6 decessi si è verificato durante il *follow-up*. La probabilità di sopravvivenza a 12 mesi era del 79%.

In conclusione, questo studio multicentrico nazionale in pazienti con IPF severa dimostra che il nintedanib rallenta il tasso di declino del DLCO assoluto e % previsto, ma non ha un impatto significativo sul declino di FVC o di altri parametri di funzionalità polmonare.

**Parole chiave:** Nintedanib, fibrosi polmonare idiopatica severa, studio multicentrico nazionale

**Conflitto di interessi:** S.H. riporta spese personali da Roche, sovvenzioni e spese personali da InterMune, e sovvenzioni e spese personali da Boehringer Ingelheim al di fuori del lavoro presentato. A.C. riporta spese personali da Boehringer Ingelheim e Roche al di fuori del lavoro presentato. V.P. riporta spese personali da Boehringer Ingelheim e Roche al di fuori del lavoro presentato. D.L. riporta le spese personali da Boehringer Ingelheim al di fuori del lavoro presentato. F.L. riporta spese personali da Boehringer Ingelheim e sovvenzioni e spese personali da Roche al di fuori del lavoro presentato. P.S. riporta spese personali e supporto non finanziario da Roche, spese personali e supporto non finanziario da Boehringer Ingelheim, spese personali da Santhera Pharmaceuticals, spese personali da Galapagos, spese personali da InterMune e spese personali da Novartis al di fuori del lavoro presentato. CV. segnala borse e onorari personali da Roche e Boehringer Ingelheim al di fuori del lavoro presentato. M.P. riporta spese personali da Roche e Boehringer Ingelheim al di fuori del lavoro presentato. S.C. segnala commissioni personali da Roche, Boehringer Ingelheim e Chiesi Farmaceutici al di fuori del lavoro presentato. M.P.F.B riporta spese personali da Boehringer Ingelheim al di fuori del lavoro presentato. S.T. riporta spese personali da Boehringer Ingelheim e Roche al di fuori del lavoro presentato. Gli altri autori non avevano nulla da rivelare.

**Riferimenti bibliografici:** Harari S, Caminati A, Poletti V, Confalonieri M, Gasparini S, Lacedonia D, Luppi F, Pesci A, Sebastiani A, Spagnolo P, Vancheri C, Balestro E, Bonifazi M, Cerri S, De Giacomo F, Della Porta R, Foschino Barbaro MP, Fui A, Pasquinelli P, Rosso R, Tomassetti S, Specchia C, Rottoli P; for the ILDINET (Interstitial Lung Diseases Italian Network). *A Real-Life Multicenter National Study on Nintedanib in Severe Idiopathic Pulmonary Fibrosis.. Respiration.* 2018. doi: 10.1159/000487711.

### **Pembrolizumab come adiuvante rispetto al placebo nel melanoma resecato di stadio III**

*A cura della Dott.ssa Benedetta Ferrara*

Lo sviluppo di terapie adiuvanti efficaci per i pazienti con melanoma ad alto rischio è stato preceduto dall'arrivo di agenti efficaci per trattare il melanoma metastatico, inclusi l'ipilimumab, il pembrolizumab e il nivolumab, e la combinazione di inibitori di BRAF e MEK per i pazienti con mutazioni BRAF. Il pembrolizumab è stato trovato associato ad una sopravvivenza senza progressione più lunga e ad una sopravvivenza complessiva maggiore nel melanoma metastatico, rispetto all'ipilimumab. Sono stati condotti studi di fase III che valutavano l'efficacia di questi farmaci come terapia adiuvante per i pazienti con melanoma resecato ad alto rischio. L'ipilimumab è stato approvato nel 2015 sulla base di un vantaggio significativo rispetto al placebo. Nel 2017, dabrafenib-trametinib e nivolumab hanno riportato efficacia nel melanoma BRAF-mutante di stadio III e nel melanoma resecato BRAF-mutante e BRAF-wild type di fase IIIB, IIIC o IV. Lo studio EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) 1325 ha coinvolto la stessa popolazione ad alto rischio con melanoma di fase III.

Lo scopo di questo studio randomizzato in doppio cieco di fase III, EORTC 1325, è stato quello di confrontare pembrolizumab con placebo come terapia adiuvante per pazienti con melanoma resecato ad alto rischio di fase III.

Sono stati inclusi nello studio pazienti  $\geq 18$  anni con una storia confermata di melanoma cutaneo con metastasi ai linfonodi regionali. I pazienti dovevano riportare melanoma di fase IIIA, IIIB o IIIC senza metastasi in transito, come definito dal "American Joint Committee on Cancer 2009 classification, 7th edition". È stato richiesto di eseguire una linfadenectomia regionale completa entro 13 settimane prima dell'inizio del trattamento. I criteri d'esclusione sono stati: uno score ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)  $>1$ ; una malattia autoimmune; infezioni incontrollate; uso di glucocorticoidi sistemici; una precedente terapia sistemica per il melanoma.

Un campione di tumore dai linfonodi melanoma-positivi è stato richiesto per la valutazione patologica centrale dell'espressione di PD-L1. L'espressione in membrana di PD-L1 nelle cellule tumorali e immunitarie tumore-associate è stata determinata grazie ad un saggio immunoistochimico e valutata su una scala 0-5 definita appositamente per il melanoma; uno score  $\geq 2$  indicava la positività a PD-L1.

La registrazione è stata effettuata centralmente al quartier generale EORTC. La randomizzazione è stata stratificata secondo lo stadio del melanoma e la regione geografica.

I pazienti in rapporto 1:1 hanno ricevuto 200mg di pembrolizumab i.v. o placebo, ogni 3 settimane per un totale di 18 dosi o fino alla ricomparsa di: malattia, effetti tossici indesiderati, un protocollo maggiore di violazione, o un ritiro di consenso.

L'end-point primario è stata la sopravvivenza senza ricorrenza nell'intera popolazione da trattare e nel sottogruppo di pazienti con tumori PD-L1 – positivi. Gli end-points secondari includevano: sopravvivenza senza metastasi distanti, sopravvivenza globale, misure di sicurezza e misure di qualità della vita legate alla salute.

La ricorrenza di tumore o le lesioni metastatiche dovevano essere istologicamente confermate quando possibile. La sopravvivenza senza ricorrenza è stata definita nel periodo dalla randomizzazione alla data di prima ricorrenza o morte. Per i pazienti senza alcun evento, il follow-up è stato definito come la più tardiva valutazione di malattia eseguita secondo il protocollo di studio. I dati sugli eventi avversi sono stati raccolti per ogni trattamento usando i criteri del "National Cancer Institute Common Terminology", versione 4.0.

Lo studio è stato condotto in conformità con la dichiarazione di Helsinki e secondo le norme della buona pratica clinica.

I dati EORTC indipendenti ed il comitato di sicurezza hanno determinato i dati sulla sicurezza due volte all'anno.

Da agosto 2015 a novembre 2016, 1019 pazienti sono stati randomizzati in 123 centri di 23 paesi: 514 pazienti sono stati assegnati al gruppo con pembrolizumab e 505 al gruppo con placebo. 8 pazienti non hanno iniziato il trattamento. Il numero mediano di dosi ricevute era 18 nel gruppo con pembrolizumab e 18 nel gruppo con placebo. Dei 509 pazienti con pembrolizumab, 70 hanno interrotto il regime a causa di eventi avversi; in 66 pazienti l'evento è stato ritenuto collegato al farmaco. Tra i 502 pazienti con placebo, 11 hanno interrotto il regime a causa di eventi avversi; in 8 pazienti l'evento è stato ritenuto collegato al placebo.

109 pazienti nel gruppo con pembrolizumab hanno interrotto il regime a causa di ricorrenza della malattia, rispetto a 179 pazienti nel gruppo con placebo. 282 nel gruppo con pembrolizumab e 294 nel gruppo con placebo hanno completato il trattamento di un anno.

Il tasso di sopravvivenza di 12 mesi senza ricorrenza è stato il 75% nel gruppo con pembrolizumab e 61% nel gruppo con placebo. La sopravvivenza senza ricorrenza è stata significativamente più lunga nel gruppo con pembrolizumab.

A 18 mesi, i tassi di sopravvivenza senza ricorrenza nella popolazione da trattare erano 71,4% nel gruppo con pembrolizumab e 53,2% nel gruppo con placebo.

351 pazienti hanno avuto una ricorrenza di malattia o sono morti: 135 nel gruppo con pembrolizumab e 216 in quello con placebo.

Le incidenze cumulative di metastasi distanti a 18 mesi sono state 16,7% e 29,7% rispettivamente.

Negli 853 pazienti con tumori PD-L1 positivi, il tasso di sopravvivenza senza ricorrenza a 12 mesi è stato 77,1% nel gruppo con pembrolizumab e 62,6% nel gruppo con placebo.

Gli eventi di qualsiasi grado che sono stati considerati collegati al regime dello studio si sono verificati in 396 pazienti (77,8%) nel gruppo con pembrolizumab ed in 332 (66,1%) nel gruppo con placebo. I tassi di fatica o diarrea erano simili nei due gruppi in studio. Gli eventi avversi di grado 3, 4 o 5 legati al regime dello studio si sono verificati in 14,7% dei pazienti nel gruppo con pembrolizumab e nel 3,4% del gruppo placebo. Vi è stata solo una morte legata al pembrolizumab dovuta alla miosite.

Gli eventi avversi di ogni grado legati al sistema immunitario si sono verificati in 190 pazienti (37,3%) con pembrolizumab e in 45 (9%) con placebo. I più comuni disordini endocrini sono stati ipotiroidismo (14,3% e 2,8%) ed ipertiroidismo (10,2% e 1,2%).

I risultati di questo studio permettono di asserire che il pembrolizumab (200mg) come terapia adiuvante per il melanoma di fase III ad alto rischio, somministrato ogni 3 settimane per più di un anno, aumenta la sopravvivenza senza ricorrenza rispetto al placebo, senza riportare tossicità.

Parole chiave: pembrolizumab, melanoma resecato di stadio III, EORTC

**Conflitto di interessi:** non sono stati riportati.

**Riferimenti bibliografici:**

Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, Haydon A, Lichinitser M, Khattak A, Carlino MS, Sandhu S, Larkin J, Puig S, Ascierto PA, Rutkowski P, Schadendorf D, Koornstra R, Hernandez-Aya L, Maio M, van den Eertwegh AJM, Grob JJ, Gutzmer R, Jamal R1, Lorigan P, Ibrahim N, Marreud S, van Akkooi ACJ, Suci S, Robert C. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med*, 2018 [Epub ahead of print]

**Efficacia reale del vaccino anti-influenzale nella popolazione geriatrica italiana nel periodo 2016-2017**

*A cura della Dott.ssa Cristina Scavone*

Negli anni 2016-2017, le conseguenze dell'influenza sono state particolarmente rilevanti per la salute pubblica. I dati provenienti da 17 paesi europei partecipanti al progetto EuroMOMO hanno riportato un incremento della mortalità da tutte le cause tra la popolazione anziana nelle prime settimane del 2017. In Italia negli anni 2016-2017 sono stati segnalati 230 casi gravi di influenza, di cui 68 con esito fatale (l'età mediana dei pazienti era pari a 72 anni e quasi tutti avevano almeno una comorbidità). In accordo ai dati forniti da 531 medici di medicina generale, l'incidenza dell'influenza tra la popolazione anziana è stata pari a 0,36/1.000 pazienti. Alla luce di tali dati, il Ministero della Salute ha raccomandato di vaccinare tutta la popolazione con età  $\geq 65$  anni, in aggiunta a pazienti affetti da condizioni patologiche croniche, donne al terzo trimestre di gravidanza durante la stagione influenzale, medici, operatori sanitari e altre categorie di pazienti a rischio. Nonostante il Piano Nazionale Vaccinale in vigore nel 2016 avesse stabilito il raggiungimento di una copertura vaccinale minima tra gli anziani del 75%, nel periodo 2016-17 la copertura complessiva italiana nella popolazione geriatrica è risultata pari al 52%.

Poiché non sono ancora disponibili dati circa l'efficacia reale del vaccino antinfluenzale 2016-17 sul territorio italiano, il presente studio ha valutato l'efficacia reale della suddetta vaccinazione nell'area nord-orientale italiana.

Questo studio di coorte retrospettivo è stato condotto utilizzando i dati amministrativi dell'area dell'Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine (37 comuni con circa 250.000 abitanti), nell'area nord-orientale italiana. Sono stati inclusi tutti i pazienti con età  $\geq 65$  anni, nati prima del 31 dicembre 1951, residenti nell'area di studio dal 1° ottobre 2016. Per ciascun soggetto incluso nello studio, sono stati uniti i dati provenienti da diversi database, inclusi quello vaccinale, di storia residenziale, di accesso al pronto soccorso, di dimissioni ospedaliere e di decesso. In particolare, il database delle vaccinazioni conteneva informazioni sulla data di vaccinazione antinfluenzale e tipologia di vaccino, nonché informazioni sulle vaccinazioni pneumococciche. Due tipi di vaccini antinfluenzali sono stati utilizzati negli anziani nell'area di studio: il vaccino intradermico, raccomandato dall'autorità sanitaria locale nella maggior parte dei casi e in generale somministrato dai medici di medicina generale ai loro pazienti geriatrici, e il vaccino tetravalente, raccomandato per operatori sanitari e gruppi di pazienti ad alto rischio. Per ogni soggetto in studio, l'osservazione è iniziata ad ottobre 2016 ed è terminata quando il paziente si è trasferito fuori dall'area di studio, è deceduto per qualsiasi causa, ha presentato l'outcome di interesse o il 30 aprile 2017. L'esposizione al vaccino antinfluenzale è stata valutata dal 1° ottobre al 31 dicembre 2016. Lo studio ha valutato tre outcome di interesse: visite al pronto soccorso per polmonite e influenza (ICD-9-CM 480-488) che si verificavano tra il 1° novembre 2016 e il 30 aprile 2017; ricoveri ospedalieri tra il 1° novembre 2016 e il 30 aprile 2017 e qualsiasi diagnosi di dimissione con codice ICD-9-CM 480-488; decesso per polmonite e influenza (ICD-9 480-488) tra il 1° novembre 2016 e il 30 aprile 2017. Si presume che l'efficacia del vaccino abbia inizio 14 giorni dopo la somministrazione. Ai fini delle analisi, sono stati considerati i seguenti fattori confondenti: età del soggetto, sesso, precedente vaccinazione pneumococcica (almeno una dose del vaccino coniugato PCV13 o il vaccino polisaccaride PPSV23) e punteggio numerico di comorbidità.

La coorte ha incluso 64.854 pazienti anziani, di cui il 53% vaccinati nel periodo in studio. La frequenza della vaccinazione è risultata aumentare con l'età (da meno del 40% in pazienti di età pari a 65-69 anni a quasi il 70% in coloro con età  $\geq 80$  anni). Il punteggio di comorbidità è risultato più alto tra i soggetti vaccinati. Il vaccino intradermico è risultato più utilizzato rispetto al tetravalente (N=30.743, 89,4% vs N=3.494, 10,1%). La popolazione in studio ha contribuito a 13.393.335 giorni di osservazione nell'analisi delle visite al pronto soccorso (206,5 giorni/persona), 13.385.632 giorni nell'analisi di ospedalizzazioni (20,4/persona), e 13.424.224 giorni nell'analisi dei decessi (207/persona). Tutti gli outcome presi in considerazione sono stati osservati più frequentemente tra i soggetti vaccinati (visite al pronto soccorso per polmonite e influenza nello 0,5% dei non vaccinati vs 0,8% dei soggetti vaccinati; ricoveri 0,7% vs 1,1%; decessi 0,1% vs 0,2%;  $p < 0,0001$ ). Dopo aggiustamento dei risultati per sesso, età e comorbidità, nessuno degli outcome è risultato significativamente associato alla vaccinazione antinfluenzale. L'Hazard Ratio (HR) per le visite al pronto soccorso per polmonite e influenza è risultato pari a 1,13 (0,91-1,40), per le ospedalizzazioni a 1,11 (0,93-1,33) e per i decessi a 1,05 (0,70-1,58). L'età e il punteggio di comorbidità sono risultati significativamente associati a tutti gli outcome: per ogni anno in più, l'HR è risultato pari a 1,09 (1,08-1,10) per la visita al pronto soccorso, 1,10 (1,09-1,11) per il ricovero ospedaliero e 1,19 (1,16-1,22) per il decesso; per ogni unità di punteggio di comorbidità in più, l'HR è risultato pari a 1,38 (1,31-1,45) per la visita al pronto soccorso, 1,45 (1,39-1,50) per l'ospedalizzazione, e 1,35 (1,23-1,42) per il decesso. Non è stata riscontrata alcuna associazione significativa tra gli outcome valutati e la vaccinazione pneumococcica: tra i soggetti vaccinati, l'HR è risultato pari a 1,01 (0,76-1,34) per la visita al pronto soccorso, 0,96 (0,75-1,22) per il ricovero ospedaliero e 0,83 (0,46-1,57) per il decesso. Nell'analisi delle ospedalizzazioni che si sono verificate da maggio a settembre sono stati registrati 186 ricoveri nella coorte, molto meno rispetto a quelli riscontrati nel periodo influenzale. I ricoveri sono risultati lievemente più comuni tra i soggetti che sono stati successivamente vaccinati (0,32%) rispetto agli altri (0,25%). Tuttavia, dopo aggiustamento per sesso, età e comorbidità, l'analisi della regressione multivariata di Cox non ha mostrato una maggiore probabilità di ospedalizzazione nella coorte di soggetti che sono stati successivamente vaccinati (HR = 0,87, Intervallo di Confidenza 95%: 0,65-1,17). Nessuno degli outcome è stato significativamente associato ai vaccini, fatta eccezione per le ospedalizzazioni per polmonite e influenza, risultate il 47% più probabili tra i soggetti che hanno ricevuto il vaccino tetravalente rispetto a coloro che non sono stati vaccinati ( $P=0,0501$ ).

Il presente studio non ha potuto mostrare alcun effetto protettivo del vaccino antinfluenzale 2016-17, probabilmente a causa di una errata classificazione degli outcome, da correlare alla mancanza di informazioni circa la conferma virologica dei casi di polmonite e influenza correlati alle visite al pronto soccorso, alle ospedalizzazioni e ai decessi. Tuttavia, i risultati di un ulteriore studio di coorte condotto in Friuli Venezia Giulia, che ha incluso la stessa area di studio ed ha utilizzato le medesime fonti di informazione, ha riscontrato una significativa riduzione della mortalità tra i pazienti vaccinati durante la stagione 2014-15.

La mancanza di un effetto protettivo del vaccino potrebbe, inoltre, correlarsi alle mutazioni del virus circolante durante la stagione 2016-17, che potrebbero aver ridotto l'efficacia dello stesso. In Italia, infatti, l'influenza A (H3N2) (principalmente appartenente al sottogruppo 3c.2a1) è stata rilevata nell'88% del campione positivo raccolto nella stagione 2016-17 e le sostituzioni amminoacidiche a carico del virus H3N2 potrebbero spiegare il calo dell'efficacia del vaccino antinfluenzale 2016-17, osservato anche in alcune popolazioni anziane del nord Europa. I risultati di un recente studio multicentrico condotto presso 27 ospedali in 10 paesi, inclusa l'Italia, hanno confermato una ridotta efficacia del vaccino nella popolazione anziana. Alla luce di tali dati, i professionisti sanitari devono tener conto che l'efficacia del vaccino antiinfluenzale può variare a seconda del virus circolante e dovrebbero, dunque, essere pronti ad attuare appropriate misure per la cura dei pazienti a rischio.

**Riferimento bibliografico:** Valent F, Gallo T. Influenza vaccine effectiveness in an Italian elderly population during the 2016-2017 season. *Ann Ist Super Sanita.* 2018 Jan-Mar;54(1):67-71.

**Parole chiave:** vaccino influenzale, efficacia reale, Italia, studio di coorte, dati amministrativi.

**Conflitti di interesse:** nessun conflitto di interesse.

**Lo studio ROME (studio Retrospektivo Multicentrico Osservazionale su Eslicarbazepina): Efficacia ed effetti sul comportamento di Eslicarbazepina acetato come terapia aggiuntiva per gli adulti con crisi epilettica a esordio parziale nella vita reale**

*A cura della Dott.ssa Sara Ferraro e del Dott. Marco Tuccori*

L'epilessia è una delle più comuni patologie a carattere neurologico. Nonostante l'ampio range di farmaci antiepilettici disponibili, circa il 30% dei pazienti con epilessia necessitano di una combinazione di due o più farmaci per assicurare il controllo delle convulsioni, e alcuni di essi possono andare in contro a eventi avversi in grado di ostacolare la qualità della vita. Eslicarbazepina (ESL) è un membro di terza generazione della famiglia delle dibenzazepine, dopo la Carbamazepina (CBZ) e l'Oxcarbazepina (OXC), e il suo principale meccanismo d'azione coinvolge il blocco dei canali al sodio. Eslicarbazepina è stato approvato dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) nel 2009 con l'indicazione di terapia aggiuntiva negli adulti con crisi convulsive refrattarie a esordio parziale (people with partial onset seizures, PPOS).

Gli eventi avversi e lo scarso controllo delle convulsioni rappresentano i principali fattori che provocano il peggioramento della qualità della vita dei pazienti sottoposti alla terapia per l'epilessia. Lo scopo dello studio è, quindi, quello di comprendere come Eslicarbazepina acetato, attraverso le sue efficacia e tollerabilità, possa agire sul benessere della popolazione con crisi convulsive a esordio parziale e sulla frequenza delle convulsioni. Particolare attenzione è rivolta anche a sonnolenza e depressione, poiché le dibenzazepine, ad esempio, esercitano effetti positivi a livello dei disturbi dell'umore.

Sono stati valutati retrospettivamente 50 PPOS (età >18 anni; media 14±14 anni; 23 di sesso maschile) trattati con Eslicarbazepina acetato come terapia aggiuntiva per un periodo ≥ a 2 mesi, in uno studio a disegno multicentrico. I file clinici relativi agli ultimi due anni sono stati revisionati controllando la frequenza mensile delle convulsioni epilettiche, il tipo di epilessia, il tasso di mantenimento della terapia, reazioni avverse a farmaci, trattamenti concomitanti con farmaci antiepilettici e la scala comportamentale per sonnolenza (Stanford Sleepiness Scale, SSS; Epworth Sleepiness Scale, ESS), depressione (Beck Depression Inventory-II, BDI) e qualità complessiva della vita (QOLIE-31). I soggetti con una riduzione della frequenza mensile dei fenomeni convulsivi ≥50%, sono stati definiti come "pazienti rispondenti alla terapia", mentre coloro con una riduzione <50% come "pazienti non rispondenti alla terapia".

Alla fine dei 96±28 giorni di trattamento con ESL, la riduzione media delle convulsioni è stata del 56%; il 60% dei pazienti ha mostrato una riduzione delle convulsioni al di sopra del 50%, e il 31% dell'intera popolazione si è rivelato libero dalle convulsioni; il tasso di mantenimento è stato del 76%. Inoltre, 16 pazienti (32%) hanno sviluppato reazioni avverse a farmaco. Le scale comportamentali erano disponibili solamente per 33 pazienti: questi hanno riportato minore sonnolenza a seguito della terapia con Eslicarbazepina (SSS,  $p=0.031$ ; ESS,  $p=0.000002$ ). Prima del trattamento con ESL, il 38% dei pazienti aveva un punteggio BDI patologico, normalizzatosi a seguito della terapia con ESL (miglioramento del BDI,  $p=0.000012$ ) nel 73% dei pazienti. Questi punteggi si concretizzano in un miglioramento della qualità della vita (QOLIE-31,  $p=0.000002$ ).

Nonostante Eslicarbazepina presenti buone tolleranza e compliance, un quarto dei pazienti in studio ha interrotto la terapia. Le reazioni avverse a ESL riportate nei trial clinici si sono dimostrate dose-dipendenti e coinvolgevano maggiormente il sistema nervoso centrale e il sistema gastrointestinale e, paragonata alle altre dibenzazepine, l'effetto avverso più rilevante provocato da ESL è l'iponatriemia. Di fatto, in questo studio, il numero di reazioni avverse che hanno provocato l'interruzione della terapia con Eslicarbazepina, riguardava principalmente vertigini e iponatriemia. Nonostante l'alta percentuale di reazioni avverse, il miglioramento dei profili di sonnolenza e depressione, e conseguentemente della qualità complessiva della vita è

stato un risultato inaspettato, e sembra essere indipendente dall'età e dal sesso, ma parzialmente correlato alla riduzione degli episodi epilettici.

Le limitazioni più rilevanti del presente studio sono: la mancanza di un controllo placebo randomizzato che avrebbe potuto ridurre la significatività degli effetti di ESL; il disegno retrospettivo real-life dello studio, che consente modifiche alle terapie concomitanti dei pazienti e quindi gli effetti comportamentali potrebbero anche essere dovuti all'interruzione del trattamento con altri farmaci antiepilettici; il breve periodo di follow-up, che non permette la valutazione dei potenziali effetti a lungo termini causati dall'utilizzo di ESL come terapia aggiuntiva.

Nello scenario della vita reale, Eslicarbazepina, utilizzata come terapia aggiuntiva, si è dimostrato un farmaco antiepilettico ben tollerato, con un eccellente profilo comportamentale che risulta in un miglioramento, non solo della qualità della vita, ma anche di sonnolenza e depressione, nonostante esse siano solo parzialmente dipendenti dalla riduzione dell'epilessia. Questo profilo clinico espande la gamma di farmaci a disposizione di clinici e pazienti, in particolare per quei pazienti che subiscono effetti avversi comportamentali, quali sonnolenza e depressione.

**Parole chiave:** Eslicarbazepina; Epilessia; Convulsioni; Qualità della vita; Reazioni avverse.

**Conflitto di interessi:** Gli autori riportano che EISAI LTD ha incondizionatamente finanziato il presente studio, ma i contenuti intellettuali del presente manoscritto sono completamente indipendenti. Giovanni Assenza ha ricevuto supporto finanziario da EISAI LTF per condurre il presente e altri studi, e negli ultimi tre anni ha ricevuto supporto finanziario per studi da UCB pharma SA, FB Health Spa, Ecupharma SRL. Gli altri autori dichiarano di non avere conflitti d'interessi.

**Riferimenti bibliografici:** Assenza G, Mecarelli O, Lanzone J, Assenza F, Tombini M, Di Lazzaro V, Pulitano P. The ROME (Retrospective Observational Multicenter study on Eslicarbazepine) study: Efficacy and behavioural effects of Eslicarbazepine acetate as adjunctive therapy for adults with partial onset seizures in real life. SEIZURE. European Journal of Epilepsy <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.03.028>

### **Combinazione venetoclax-rituximab in pazienti con leucemia linfocitica cronica refrattaria o recidiva**

*A cura della Dott.ssa Emanuela Salvatorelli*

La leucemia linfocitica cronica, recidiva o refrattaria, è ancora una patologia incurabile nonostante i progressi terapeutici nel corso degli ultimi 5 anni. con il progredire della malattia, i pazienti sviluppano frequentemente eventi avversi e resistenza soprattutto in seguito a terapie standard. Da qui la necessità di nuovi farmaci con diverso meccanismo d'azione, maggiore efficacia e tollerabilità. La proteina antiapoptotica BCL2 è costitutivamente sovraespressa nelle cellule leucemiche. Venetoclax, un potente inibitore, altamente selettivo per BCL2, è significativamente efficace quando somministrato per via orale come monoterapia, in pazienti pretrattati intensivamente, compresi quelli con particolari caratteristiche come la presenza di delezione del cromosoma 17p. La combinazione di venetoclax con rituximab è in grado di superare la resistenza a venetoclax, risulta essere particolarmente sicura ed ha un'efficacia maggiore della monoterapia con venetoclax. Nello studio clinico di fase III MURANO, internazionale, randomizzato e condotto in aperto, gli autori hanno confrontato venetoclax in combinazione con rituximab rispetto a chemioimmunoterapia standard (bendamustina con rituximab).

In questo lavoro gli autori riportano i risultati della prima analisi, condotta subito dopo aver raggiunto l'endpoint primario, ossia la valutazione della sopravvivenza libera da progressione, definita come il tempo dalla randomizzazione al primo evento di progressione della malattia o di recidiva o di morte per qualsiasi causa.

Dal 31 marzo 2014 al 23 settembre 2015, in 109 centri distribuiti presso 20 paesi diversi, sono stati arruolati 389 pazienti, con età >18 anni, con diagnosi di leucemia linfatica cronica, sottoposti fino a tre trattamenti precedenti, con una *performance status* di 0 o 1 e con un'adeguata funzione midollare, renale ed epatica. I pazienti inclusi sono stati randomizzati, in un rapporto 1:1, a ricevere venetoclax per almeno 2 anni più rituximab per almeno 6 mesi (194 pazienti) o bendamustina più rituximab per 6 mesi (195 pazienti). La randomizzazione è stata stratificata in base alla presenza o meno della delezione del cromosoma 17p, alla responsività a terapie precedenti e alla provenienza geografica. Nei due gruppi di trattamento, l'età media era di 65 anni, e la maggior parte dei pazienti era rappresentata da uomini (73.8%). Venetoclax è stato somministrato per 5 settimane con graduale aumento della dose da 20 mg a 400 mg al giorno. Una volta raggiunta la dose massima di venetoclax, rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> per via endovenosa per la prima dose, giorno 1 del ciclo 1, e successivamente 500 mg/m<sup>2</sup> per via endovenosa, giorno 1 dal ciclo 2 al 6) era somministrato ogni 28° giorno di ogni ciclo, mentre giornalmente si proseguiva con venetoclax fino a progressione della malattia o a insorgenza di gravi eventi avversi. La bendamustina, 70mg/m<sup>2</sup>, era somministrata per via endovenosa nei giorni 1 e 2 di ogni ciclo per sei cicli totali in combinazione con rituximab.

Dopo una mediana di follow-up di 23,8 mesi, la sopravvivenza libera da progressione è stata significativamente più lunga nel gruppo venetoclax-rituximab (32 eventi di progressione o di morte in 194 pazienti) rispetto a bendamustina-rituximab (114 eventi in 195 pazienti). La percentuale di sopravvivenza libera da progressione a 2 anni era 84,9% vs 36,3%, rispettivamente. Il beneficio clinico si evidenziava anche all'interno di sottogruppi di pazienti, inclusi quelli con delezione del cromosoma 17p (sopravvivenza libera da progressione a 2 anni era 81.5% vs 27.8%, rispettivamente). I vantaggi di venetoclax più rituximab su bendamustina più rituximab sono stati confermati anche da una commissione di valutazione esterna sia in termini di sopravvivenza libera da progressione che di altri endpoint secondari. Il periodo di riferimento per gli eventi avversi è stato più lungo per il gruppo venetoclax-rituximab rispetto a bendamustina-rituximab, e questo era dovuto alla durata maggiore del trattamento con venetoclax (nella prima analisi la mediana del tempo di esposizione a venetoclax era di 22,1 mesi). Complessivamente, il 99,2% dei pazienti ha riportato almeno un evento avverso (194 pazienti del gruppo venetoclax-rituximab e 185 del gruppo bendamustina-rituximab); l'evento avverso più comune di qualsiasi grado in entrambi i gruppi di trattamento era la neutropenia (60,8% vs 44,1%, rispettivamente). Eventi avversi di grado 3 o 4 sono stati riportati nell'82% dei pazienti nel gruppo venetoclax-rituximab e nel 70,2% nel gruppo bendamustina-rituximab, ma le percentuali di neutropenia febbrile di grado 3 o 4 e di infezioni o infestazioni erano inferiori con venetoclax-rituximab. La percentuale di sindrome da lisi tumorale di grado 3 o 4 era di 3,1% nel gruppo venetoclax-rituximab rispetto a 2,1% nel gruppo bendamustina-rituximab. Eventi avversi fatali sono stati riscontrati nel 5,2% di pazienti nel gruppo venetoclax-rituximab e nel 5,9% dei pazienti nel gruppo bendamustina-rituximab.

La prima analisi dello studio clinico di fase III MURANO su venetoclax più rituximab per la leucemia linfatica cronica, recidiva o refrattaria, ha riportato una percentuale significativamente maggiore di sopravvivenza libera da progressione rispetto alla chemioimmunoterapia standard. Anche le valutazioni di endpoint secondari hanno dimostrato benefici clinicamente significativi con venetoclax più rituximab.

**Riferimento bibliografico:** Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, Assouline S, Owen C, Gerecitano J, Robak T, De la Serna J, Jaeger U, Cartron G, Montillo M, Humerickhouse R, Punnoose EA, Li Y, Boyer M, Humphrey K, Mobasher M, Kater AP. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2018 Mar 22;378(12):1107-1120.

**Parole chiave:** Venetoclax, Rituximab, leukemia linfocitica cronica, studio clinico di fase III

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato da Genentech (parte di Roche Group) e AbbVie.

**Monitoraggio a due anni di pazienti con fibrillazione atriale trattati con dabigatran per la prevenzione dello stroke: registro GLORIA-AF***A cura della Dott.ssa Concetta Rafaniello*

La Terapia anticoagulante è indicata per la prevenzione dello stroke ischemico in pazienti con fibrillazione atriale (FA). Antagonisti della vitamina K (VKAs; per esempio, il warfarin) riducono in maniera significativa il rischio di stroke ischemico e di morte aumentando, tuttavia, quello di sanguinamenti maggiori ed emorragie intracraniche (intracranial hemorrhage - ICH). Gli anticoagulanti orali non VKA (NOACs) hanno dimostrato un'efficacia almeno comparabile agli altri anticoagulanti, ma con un profilo di tollerabilità migliore in termini di ICH e, pertanto, sono ad oggi indicati come terapia preferenziale. Mentre diversi studi non-interventistici, basati su registri nazionali o dati sanitari-amministrativi, hanno dimostrato la reale efficacia e sicurezza del dabigatran rispetto al warfarin, l'utilizzo di registri prospettici potrebbe fornire ulteriori evidenze basate sull'utilizzo dello stesso farmaco in un contesto di reale pratica clinica quotidiana. GLORIA-AF (Global Registry on Long-Term Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial) è, appunto, un ampio registro che arruola prospetticamente e in maniera consecutiva pazienti con diagnosi di FA con  $\geq 1$  fattore di rischio di stroke e il presente studio mostra i risultati di un'analisi ad interim di 2937 pazienti trattati con dabigatran che hanno completato il follow-up di due anni a partire da maggio 2016.

L'obiettivo, quindi, del presente studio è quello di fornire un'analisi descrittiva in termini di reale efficacia e tollerabilità del dabigatran utilizzato nella pratica clinica in circa 3000 pazienti con nuova diagnosi di FA non valvolare e a rischio di stroke.

Il GLORIA-AF è un registro globale prospettico che descrive le modalità di trattamento antitrombotico per i pazienti con una fibrillazione atriale non valvolare di nuova diagnosi a rischio di ictus; la fase 2 di questo registro è iniziata nel momento in cui è diventato disponibile in commercio il dabigatran, il primo dei nuovi anticoagulanti orali non dipendenti dalla vitamina K (NAO). In questa fase due sono stati raccolti la basale dati clinici, incluse le patologie e le terapie farmacologiche concomitanti. Nei pazienti in trattamento con dabigatran è stato effettuato un follow-up di 2 anni al fine di descrivere la reale efficacia e sicurezza dell'anticoagulante. Il programma di registro GLORIA-AF ha arruolato, da novembre 2011 a dicembre 2014, pazienti adulti con  $\geq 1$  fattore di rischio per stroke [CHA<sub>2</sub>DS-VASc\*  $\geq 1$ , basato sulla presenza di insufficienza cardiaca congestizia; ipertensione; età  $\geq 75$  anni; diabete; stroke; disordini vascolari; età compresa tra 65-74 anni; genere femminile], con nuova diagnosi di FA non valvolare (ovvero FA diagnosticata nei tre mesi dalla prima visita [documentata da un elettrocardiogramma a 12 derivazioni (ECG), ECG defibrillatore cardioverter impiantabile (ICD) e holter ECG]. Sono stati esclusi pazienti con valvola meccanica cardiaca, precedente trattamento con VKA per più di 60 giorni, aspettativa di vita  $\leq 1$  anno all'arruolamento, condizione clinica oltre la FA per la quale è indicato l'utilizzo di VKA e FA secondaria e reversibile. La valutazione del rischio di sanguinamento in pazienti con fibrillazione atriale in terapia anticoagulante è stata effettuata mediante l'HAS-BLED score che include la presenza di ipertensione, alterata funzionalità renale o epatica, predisposizione o storia di sanguinamento, rapporto internazionale normalizzato (INR) labile, età  $\geq 65$  anni, uso concomitante di alcol o farmaci. I pazienti sono stati reclutati da ospedali universitari, aziende ospedaliere, studi specialistici o di medici di medicina generale. I centri sono stati selezionati sulla base di clinici che generalmente identificano e gestiscono i soggetti con nuova diagnosi di FA. Il dabigatran è stato prescritto sulla base del giudizio clinico e in accordo ai dosaggi disponibili (150, 110 e 75 mg 2 volte al giorno (BID) in base al paese e alla scheda tecnica); i pazienti che assumevano almeno una dose di dabigatran sono stati inclusi nell'analisi. Le visite di follow-up sono state programmate a 3, 6, 12 e 24 mesi dal basale. Gli esiti valutati a due anni sono stati: stroke (ischemico o emorragico), embolismo sistemico, sanguinamenti maggiori, sanguinamenti che hanno messo in pericolo di vita, infarto del miocardio (IM), morte vascolare, morte da tutte le cause (inclusa la morte da causa non definita); gli esiti compositi considerati sono stati stroke, embolismo sistemico, IM, sanguinamenti potenzialmente fatali e morte vascolare. L'analisi per la stima dei tassi di incidenza ha incluso solo il periodo di trattamento con il dabigatran. Pertanto, i dati raccolti dalla sospensione definitiva

dell'anticoagulante non sono stati presi in considerazione ai fini dello studio. I dati clinici sono stati raccolti utilizzando un sistema web validato in grado di assicurarne la confidenzialità e l'integrità. Lo staff dello studio, ad ogni visita, ha provveduto ad inserire i dati in un network sicuro e i clinici elettronicamente hanno firmato ogni singola scheda paziente per confermare l'accuratezza e la completezza delle informazioni riportate. La qualità dei dati e queries sono state verificate con cadenza bimensile mediante tramite una chiamata telefonica ad ogni centro partecipante, attraverso un monitoraggio periodico e audit indipendenti. Sono stati, poi, effettuati dei controlli programmati automatici dei dati, revisione manuale dei dati ogni due mesi e revisioni quadrimestrali dei dati medici aggregati per correggere eventuali problematiche. I dati sono stati sintetizzati come media o mediana e deviazione standard (DS) o quartili (Q1, Q3) per le variabili continue. Le variabili categoriche sono state espresse come percentuali. I tassi di incidenza sono stati espressi come 100 persone/anno con un intervallo di confidenza al 95%, in base alla distribuzione di Poisson e la sua relazione alla distribuzione del X2 considerando il periodo di tempo compreso tra l'inizio del trattamento con dabigatran fino alla sospensione (ovvero, interruzione del trattamento più 3 giorni, switch ad un'altra terapia farmacologica o completamento del periodo di studio o drop out dallo stesso). E' stata effettuata un'analisi descrittiva dei dati e mediante il metodo Kplan-Meier è stata condotta un'analisi di sopravvivenza. Di 15.641 pazienti arruolati in 44 paesi, a 2.937 è stato prescritto il dabigatran; di questi, 2.932 hanno assunto il dabigatran almeno una volta e, pertanto, sono stati inclusi nell'analisi. Nella maggior parte dei casi il dabigatran è stato prescritto dai cardiologi (91,1%), in pochi altri da medici di medicina generale (MMG) (3,5%), internisti (2,1%) e neurologi (1,6%). La maggior parte dei pazienti è stata seguita presso studi specialistici (36,4%), ospedali civili (29,5%), ospedali universitari (21,7%), il resto, invece, presso centri di cura primaria (7,7%), centri trombotici (4,0%) o "altro" (0,8%). L'età media all'arruolamento è risultata pari a 70,3 anni (DS, 10,2), quella mediana di 71,0 (Q1-Q3, 64,0-78,0). Le comorbidità più frequenti sono state: storia di ipertensione (78,9%), iperlipidemia (44,5%), insufficienza cardiaca congestizia (24,9%), diabete mellito (22,7%), ipertrofia ventricolare sinistra (25,0%), coronaropatia (20,2%) e storia di stroke (10,1%). La FA parossistica è stata riportata nel 50,6% dei casi, mentre la FA persistente e quella permanente rispettivamente nel 36,2% e 13,2% dei pazienti arruolati. La FA è risultata sintomatica per il 26,5% dei pazienti, mentre minimamente sintomatica o asintomatica nel 73,5% dei casi. Il punteggio mediano del CHA2DS2VASc è stato di 3,0 (DS, 1,4), e l'88,2% dei pazienti ha mostrato un CHA2DS2VASc  $\geq$  2. L'HAS-BLED mediano è stato di 1,0 (DS, 0,8), con punteggi  $<$  3 nella maggior parte dei pazienti arruolati (83,5%). Dabigatran 150 mg BID è stato prescritto a 1748 pazienti (59,5%), 110 mg BID a 1106 (37,7%) e 75 mg BID a 73 (2,5%). La durata media del follow-up in trattamento nel periodo iniziale è stato di 17,7 mesi (DS, 9,3). La probabilità che la rimanente parte dei soggetti continuasse la terapia con dabigatran fino a 24 mesi è risultata pari a circa 70% in base al modello di Kaplan-Meier. Tra i soggetti che hanno sospeso la terapia con dabigatran (n=828, 28,2%), per circa 1 terzo l'interruzione è stata causata dall'insorgenza di dispepsia o altri eventi avversi gravi o non gravi. 495 soggetti (59,8%) hanno, invece, sospeso la terapia con dabigatran per altre ragioni. Come atteso, i pazienti assuntori della dose più bassa di dabigatran hanno mostrato un'età maggiore, una clearance della creatinina più bassa, i punteggi CHA2DS2VASc e l'HAS-BLED più elevati e eventi ischemici o IM passati più frequenti. Durante il follow-up il tasso di incidenza per 100 persone/anno per lo stroke è stato di 0,63 (IC 95%, 0,42-0,92), 1,12 per i sanguinamenti maggiori (IC 95%, 0,34-0,81) e per i sanguinamenti fatali dello 0,12 (IC 95%, 0,04-0,27). I tassi di incidenza per 100 persone/anno per l'IM, morte da tutte le cause, morte vascolare sono stati rispettivamente 0,47 (IC 95%, 0,29-0,72), 2,69 (IC 95%, 2,22-3,23) e 0,91 (IC 95%, 0,65-1,25). Per quanto riguarda invece gli esiti compositi, dai risultati emerge un'incidenza del 2,24 (IC 95%, 1,81-2,73) per 100 persone/anno. Stratificando l'analisi per sottotipo di stroke, la maggior parte è risultato di natura ischemica. Lo stroke emorragico primario si è osservato solo nello 0,07 casi per 100 pazienti/anno. Solo il 10,7% dei casi di stroke sono stati classificati come emorragici. I sanguinamenti gastrointestinali sono risultati quelli a maggiore prevalenza (il 29% per i superiori, il 31% per gli inferiori e il 6% non meglio specificati). Stratificando gli esiti per dose di dabigatran è emerso che i soggetti trattati con 150 mg BID, l'incidenza di stroke per 100 pazienti/anno è stata di 0,56 (IC 95%, 0,30-0,94), 1,00 (IC 95%, 0,64-1,47) per i sanguinamenti maggiori, 0,48 (IC 95%, 0,25-0,83) per IM e 2,07 (IC 95%, 1,55-2,72) per morte da tutte le cause. Per i pazienti trattati con 110 mg di

dabigatran BID, l'incidenza per lo stroke è risultata di 0,67 (IC 95%, 0,33-1,20), per i sanguinamenti maggiori 1,16 (IC 95%, 0,70-1,80), per l'IM 0,43 (0,17-0,88) e di 3,16 (IC 95%, 2,36-4,15) per la morte da tutte le cause. L'analisi per dabigatran somministrato alla dose di 75 mg BID non è stata effettuata per la scarsità dei dati.

In conclusione, i dati di questo studio di grandi dimensioni che descrive l'utilizzo di dabigatran in una popolazione seguita per due anni, con fibrillazione atriale non valvolare e in un contesto di reale pratica clinica mostrano una bassa incidenza di stroke ischemico, sanguinamenti maggiori e infarto del miocardio. I dati confermano la tollerabilità e la reale efficacia del dabigatran nella pratica clinica con un follow-up di due anni, in linea con i risultati degli studi clinici interventistici e con le analisi condotte in contesti di real-world.

**Note:** \* Il CHADS2VA2sc score (punteggio) è un acronimo che sta per: C = Congestive heart failure, H = Hypertension, A = Age (>65 anni) - 1 punto (se >75 anni 2 punti), D = Diabetes S = Stroke (il 2 in questo caso significa due punti), V = Vascular disease (vasculopatia periferica), sc = Sex category (se femmina 2 punti). Il Chadsvasc E' un modello di stratificazione del rischio di ictus largamente usato tra i cardiologi. E' stato validato in molteplici studi/trial clinici. Il CHA2DS2VASc-score pertanto calcola tutti i fattori di rischio per stroke, che sono appunto l'ipertensione arteriosa, il diabete, l'età avanzata (>65 anni), il sesso femminile etc.

**Conflitto di interesse:** alcuni autori dichiarano di avere conflitti di interesse con diverse aziende farmaceutiche. Lo studio, inoltre, è stato finanziato dalla Boehringer Ingelheim.

Parole chiave: dabigatran, fibrillazione atriale non vascolare, stroke.

**Riferimento bibliografico:** Huisman MV, Rothman KJ, Paquette M, Teutsch C, Diener HC, Dubner SJ, Halperin JL, Ma CS, Zint K, Elsaesser A, Lu S, Bartels DB, Lip GYH; GLORIA-AF Investigators. Two-year follow-up of patients treated with dabigatran for stroke prevention in atrial fibrillation: Global Registry on Long-Term Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation (GLORIA-AF) registry. Am Heart J. 2018 Apr;198:55-63.

### **Botanicals per il trattamento della disfunzione erettile: review sistematica e meta analisi**

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

La disfunzione erettile (DE) è una condizione disabilitante che colpisce fino al 10% degli uomini sotto i 40 anni e tra il 50 e il 100% degli uomini oltre i 70 anni e gli 80 anni di età.

La terapia farmacologica convenzionale prevede l'impiego di inibitori dell'enzima fosfodiesterasi 5, tuttavia da tempo gli uomini ricorrono ai preparati di origine naturale per migliorare le performance sessuali, rimedi che oggi vengono spesso pubblicizzati attraverso i media.

Gli autori di questa review e meta-analisi hanno eseguito una disamina degli integratori attualmente impiegati per trattare la DE, valutando la loro reale efficacia sulla base dell'analisi degli indicatori pubblicati, tra i quali sono stati considerati il desiderio sessuale e la funzione erettile associati a parametri biochimici come i livelli di ormoni sessuali.

A partire da un totale di 2805 lavori pubblicati nel periodo tra il 1995 ed il 2017, escludendo i duplicati e dopo aver fatto un accurato screening, nella review sistematica sono stati inclusi 24 trial clinici (su 2080 pazienti) svolti in Asia, Europa ed America; 12 dei quali valutavano l'efficacia di formulazioni mono-porzioni, 5 contenenti ginseng, 3 contenenti zafferano e 2 contenenti Tribulus terrestris, infine uno contenente Pinus pinaster ed uno Lepidium meyenii. Inoltre, 7 lavori riportavano formulazioni di più botanicals e 5 lavori riportavano i risultati ottenuti con formulazioni in cui i botanicals erano combinati con sostanze pure, come L-arginina o vitamina E.

Nell'insieme le evidenze dimostrano che le formulazioni a base di ginseng sono efficaci nel trattare l'DE, nonostante le diverse limitazioni rappresentate dal ridotto numero di trial disponibili, il numero di partecipanti, la qualità metodologica (mediana di 3.5/5 secondo il Jadad score) e talvolta la mancanza di una standardizzazione dell'estratto impiegato. Il

meccanismo alla base dell'efficacia clinica del ginseng potrebbe essere ricondotto al coinvolgimento del signalling a valle della biosintesi di ossido nitrico (NO).

D'altra parte i trial clinici che prendevano in considerazione lo zafferano (*Crocus sativus*) generavano risultati di dubbia interpretazione; al punto da indurre gli autori a concludere che nonostante questa entità vegetale sia presente nei più comuni preparati erballi per il trattamento della DE, al momento gli studi clinici non mostrano significative evidenze.

*T. terrestris*, presente frequentemente in preparati impiegati per trattare l'infertilità e il calo della libido, sembra essere efficace su un buon numero di pazienti (n= 172); alla base di tale efficacia si ipotizza esserci un meccanismo che coinvolge la produzione endogena di NO. Picnogenolo (estratto standardizzato contenente il 70% di procianidine ottenuto dalla corteccia di *P. pinaster*) e la maca (*L. meyenii*) appaiono efficaci nel trattamento della DE, sebbene al momento non sia ipotizzabile un preciso meccanismo d'azione per nessuna delle due preparazioni.

Per quanto riguarda l'analisi delle preparazioni in cui i botanicals erano combinati tra loro oppure insieme a costituenti puri è stata messa in evidenza la buona qualità di 5 dei 12 studi inclusi nella valutazione (mediana 5/5 secondo il Jadad score). A tal proposito è interessante il risultato positivo che emerge con l'impiego del preparato Prelox®, costituito dall'associazione di picnogenolo con L-citrullina.

Infine, nell'insieme gli effetti avversi registrati durante questi trial clinici, sebbene piuttosto comuni (manifestatasi in 19 dei 24 studi inclusi nell'analisi) sono stati tutti di modesta entità.

Gli autori concludono che, nonostante le svariate limitazioni e la necessità di condurre trial clinici in modo più rigoroso, è possibile affermare che l'estratto di *P. ginseng* e il Prelox® sono le formulazioni che hanno dimostrato i migliori vantaggi nel trattamento della DE e quindi sono i preparati più promettenti.

**Parole chiave:** disfunzione erettile (DE), botanicals, ginseng, picnogenolo, ossido nitrico (NO).

**Riferimento bibliografico:** Borrelli F., Colalto C., Delfino D.V., Iriti M., Izzo A.A. Herbal dietary supplements for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. 2018, *Drugs*, DOI: doi: 10.1007/s40265-018-0897-3.

---

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

---

### **Studio controllato e randomizzato del cerotto emostatico Veriset™ per l'interruzione di emorragie cardiovascolari**

*A cura della Dott.ssa Raffaella Belvedere*

Le emorragie incontrollate sono un grave problema da gestire nel campo della chirurgia in quanto, determinanti il successo degli interventi, esse rappresentano un forte limite per la salute del paziente ma anche per le implicazioni economiche sui sistemi sanitari nazionali. I rischi di emorragia diventano importanti soprattutto in caso di operazioni chirurgiche cardiovascolari. Infatti, i pazienti che si sottopongono a tali operazioni assumono, nella maggior parte dei casi, farmaci anticoagulanti e/o antiaggreganti il cui effetto determina l'incapacità dell'organismo di rispondere alle emorragie stesse. Durante una operazione chirurgica, la gestione delle emorragie richiede un approccio sicuramente urgente e conservativo per il tessuto interessato con il fine ultimo di aumentare non solo la possibilità di sopravvivenza del paziente ma anche una sua corretta ripresa in fase post-operatoria.

Generalmente, la pratica medica prevede l'utilizzo di bende o tamponi emostatici che esercitano una pressione sul sito interessato garantendo il blocco della fuoriuscita di sangue in modo istantaneo per poi contribuire all'emostasi successivamente. Dunque, se l'effetto tampone è esercitato dalla compressione del sito danneggiato (spesso infatti si tratta di bende elastiche), quello emostatico è dovuto alla presenza di principi attivi farmacologici in grado di reclutare piastrine e innescare la cascata coagulativa a livello locale.

Purtroppo le più comuni medicazioni antiemorragiche presentano dei forti limiti soprattutto se applicate su tessuto cardiovascolare. Infatti, spesso esse non reggono un'alta pressione sanguigna e necessitano di lembi asciutti di tessuto per poter bene aderire. Queste caratteristiche limitanti hanno creato le basi per numerosi studi riguardanti la ricerca e lo sviluppo di nuove tipologie di garze antiemorragiche. In questo complesso contesto si inserisce lo studio di Glineur et al. I ricercatori hanno sperimentato infatti il dispositivo Veriset™ sviluppato dall'azienda americana Covidien, paragonando i risultati ottenuti con lo standard TachoSil® dell'azienda svizzera Nycomed.

Aumentato rischio di morte in fase operatoria può essere dovuto alle emorragie. Questo aspetto diventa ancora più rilevante nel caso di pazienti che si sottopongono ad operazioni cardiovascolari in quanto terapie anticoagulanti e antiaggreganti rendono meno efficaci gli approcci di emergenza. Lo sviluppo di bendaggi antiemorragici di nuova generazione si rende necessario purché questi siano in grado di superare forti limiti legati all'impossibilità di reggere alla fuoriuscita di sangue ad alta pressione e all'incapacità di aderire a tessuti inevitabilmente bagnati.

Tutti questi aspetti diventano la ragione che ha portato gli autori di questo lavoro a condurre uno studio clinico prospettico e randomizzato, in cieco, sulla benda emostatica Veriset™ paragonando i dati ottenuti con uno standard già in commercio.

Da 12 Paesi europei, sono stati reclutati pazienti sottoposti a operazioni chirurgiche a cuore aperto o vascolari, che avevano firmato il consenso informato, come d'accordo con la Dichiarazione di Helsinki. Le operazioni riguardavano la superficie del cuore, l'aorta o bypass dell'arteria coronarica. Durante la pratica chirurgica, i pazienti sono stati divisi in due gruppi, ad un gruppo è stato applicato il Veriset™, all'altro il TachoSil®. È stato misurato il tempo di omeostasi ed è stato controllato lo stato di salute dei pazienti stessi fino a 90 giorni dopo l'operazione.

Il Veriset™ è una garza emostatica composta da polietilenglicole (PEG) e cellulosa ossidata. Il TachoSil®, invece, è composto da uno strato di collagene equino con fibrinogeno e trombina umani, a differenza del Veriset™ che non presenta controindicazioni, quest'ultimo è controindicato nelle applicazioni intravascolari per evitare eventi tromboembolici e in pazienti ipersensibili a componenti proteiche di specie equina.

Prima di procedere alla pratica sperimentale, gli autori hanno avuto la necessità di definire un sito emorragico che fosse un bersaglio idoneo per l'applicazione dei dispositivi oggetto di studio. Questa è stata una delle caratteristiche fondanti dei criteri di inclusione dei pazienti. Inoltre le emorragie sono state valutate a seconda della loro intensità di tipo 1 (non visibili), di tipo 2 (lieve), di tipo 3 (moderato), di tipo 4 (incontrollate, richiedenti un immediato intervento chirurgico convenzionale). Il quarto tipo di emorragie è stato escluso dallo studio.

Novanta pazienti sono stati reclutati a partire dal 2 agosto 2012 e la loro ultima visita è avvenuta il 13 dicembre 2013. Inizialmente erano stati presi in considerazione 253 pazienti. Di questi, però, 145 non hanno rispettato tutti i criteri di inclusione: 141 non presentavano un sito bersaglio idoneo per l'applicazione della garza, o che potesse sopportare la garza stessa per almeno 3 minuti. Altri 4 pazienti non hanno soddisfatto tutti i criteri di inclusione (assenza di emergenze cardiovascolari e di età superiore ai 18 anni, oltre a quelli prima citati).

Dei 45 pazienti che avevano ricevuto il Veriset™, 39 hanno completato la fase di 90 giorni di monitoraggio, i restanti 2 si sono ritirati dal follow-up. I due gruppi presentavano caratteristiche omogenee in termini di età, sesso, livelli ematici di emoglobina e piastrine.

Infine, sono stati considerati criteri di esclusione chirurgia di emergenza, anamnesi di reazioni allergiche a collagene, fibrinogeno e trombina sia umani che di altre specie, gravidanze, aspettativa di vita inferiore ai 6 mesi, riluttanza a ricevere trasfusioni, precedenti trattamenti con bende emostatiche, partecipazioni ad altri studi clinici entro i 30 giorni, infezioni localizzate, stato di salute generale compromesso.

L'endpoint primario di questo studio è stata la valutazione di eventuali reazioni avverse gravi entro i 30 giorni post-operatori. L'endpoint secondario, invece, ha riguardato la necessità di una nuova operazione chirurgica per complicanze da emorragia. Nel primo caso, il Veriset™ è stato riassorbito entro i 30 giorni, nel secondo è stata comunque considerata l'assenza di differenze con il controllo. Sono stati valutati un endpoint primario anche sulla base

dell'efficacia emostatica immediata del Veriset™ e uno secondario valutando l'intervallo temporale di 3 minuti.

Il follow-up è stato svolto nei successivi 1, 30 e 90 giorni valutando parametri fisici e clinici per i singoli pazienti.

Nessun paziente ha avuto bisogno di trasfusioni; tra i 90, 5 pazienti per ciascun gruppo non hanno necessitato il bypass cardiopolmonare, 9 hanno subito bypass dell'aorta femorale e uno dell'aorta addominale. Nell'80% dei casi, l'area sottoposta a impianto emostatico ha riguardato l'aorta. Altre zone interessate da emorragie sono state le coronarie, un atrio, un ventricolo, anastomosi distali e punti diffusi su tutta l'area sottoposta a chirurgia. Le emorragie sono state di tipo 2 nel 68.2% dei casi trattati con il Veriset™ e 84.4% con il TachoSil®, per gli altri si sono verificate emorragie di tipo 3. I metodi chirurgici conclusivi sono stati quelli convenzionali, ossia suture, usate nel 50% dei casi per ciascun gruppo.

La valutazione dello stato di salute post-operatorio ha rilevato che il 27.3% dei pazienti trattati con il Veriset™ e il 22.2% trattato con il TachoSil® ha presentato almeno una reazione avversa nelle 24 ore successive. Un solo paziente trattato con il Veriset™ ha riportato arresto cardiaco, effusione pleurica e difficoltà respiratorie. Nessuna reazione si è verificata nei 5 giorni seguenti. Nessun paziente ha riportato problemi legati esclusivamente all'emorragia. 4 pazienti del gruppo del Veriset™ e 4 del gruppo del TachoSil® sono morti per cause non legate all'utilizzo dei dispositivi.

I risultati ottenuti hanno dimostrato che il Veriset™ si è dimostrato efficace nella sua azione emostatica in 1.5 minuti, a differenza del TachoSil® che ha agito in 3 minuti. Se non vengono inclusi i pazienti che hanno subito bypass cardiopolmonare, la media globale del tempo d'efficacia del Veriset™ aumenta a 1.75 minuti. Il Veriset™ però tende a funzionare peggio se applicato sull'aorta invece che in altre zone anatomiche.

Considerando i sottogruppi di pazienti: uno di essi non ha ricevuto il dispositivo, in due pazienti la benda non è stata applicata sull'area emorragica appropriata, in un altro non è stata applicata in modo corretto. Nei quattro casi in cui il cerotto emostatico Veriset™ non è rimasto al suo posto alla fine della procedura, non sono stati osservati danni ai tessuti dopo rimozione del dispositivo. Nei tre pazienti in cui il Veriset™ non era stato applicato in modo corretto (lato PEG verso il basso, ossia verso il sito sanguinante) in due di essi è bastato applicare un nuovo cerotto per indurre emostasi, nel terzo, invece, è stato necessario eseguire una terapia di salvataggio. Un paziente trattato con TachoSil® ha richiesto la terapia di salvataggio poiché non si era verificata emostasi.

Lo studio di Glineur et al ha posto l'accento su sicurezza ed efficacia, due parametri fondamentali caratterizzanti i cerotti emostatici e non solo. L'attenzione rivolta alla chirurgia cardiovascolare è dovuta ai seri limiti che tendono a rendere inefficace l'utilizzo di queste bende a causa della zona anatomica delicata. In questo modo, quindi, gli autori sono stati in grado di definire meglio il cerotto Veriset™. Questo contiene due componenti primari quali la cellulosa ossidata che è completamente riassorbibile e il PEG sintetico il quale, a contatto con i fluidi biologici, forma un reticolo gelatinoso che contribuisce in modo fisico all'emostasi mantenendo, allo stesso tempo, la flessibilità senza il rischio di trasmissioni virali. Inoltre, la cellulosa ossidata può fornire proprietà antimicrobiche.

Il Veriset™, a differenza del TachoSil®, richiede una pressione di 30 secondi, ma da un precedente studio su chirurgia epatica si è dimostrato più efficace del suo termine di paragone. Ciò indicherebbe una certa equivalenza in termini di effetto emostatico tra i due cerotti, se non fosse per i limiti che il TachoSil® possiede a causa dei suoi componenti macromolecolari equini.

Lo studio di Glineur et al dimostra l'efficacia emostatica della benda Veriset™ entro 3 minuti dall'applicazione sulla zona emorragica. Diversi sono i dispositivi emostatici in commercio che potrebbero rendere quasi superfluo l'utilizzo del Veriset™. Nella maggior parte dei casi, però, si tratta di garze sigillanti a base di fibrina, collagene, trombina, immerse in matrici più o meno spugnose, dunque macromolecole di natura non sempre umana che spesso creano considerevoli reazioni avverse nei pazienti. L'assenza di componenti umani o animali nel Veriset™ rende questo dispositivo innanzitutto sicuro. Il suo meccanismo d'azione, inoltre, spiega fisicamente l'efficacia quasi immediata. L'attenzione al Veriset™ che gli autori chiedono si fonda sul fatto che questo studio è stato condotto in fasi operatorie di chirurgia cardiovascolare, ossia la più delicata in termini di controllo delle emorragie. Il dispositivo si è

mostrato efficace proprio in questa categoria, per la quale, tra l'altro, gli autori accennano alla difficoltà alla randomizzazione e al reclutamento stesso dei pazienti proprio per la delicatezza della zona anatomica trattata. Questa infatti presuppone interventi a cuore aperto nella maggior parte dei casi, o bypass aortici, coronarici e cardiopolmonari. Sono proprio queste caratteristiche estreme che costituiscono un punto di forza per il Veriset™ il quale già si era dimostrato efficace in altre forme di chirurgia quale quella epatica.

**Parole chiave:** emorragie chirurgiche, benda emostatica, Veriset™

**Conflitto d'interesse:** nessuno degli autori ha dichiarato un conflitto di interesse. Essi dichiarano di aver ricevuto fondi per lo studio dall'azienda farmaceutica Covidien, produttrice del Veriset™. Inoltre, tale azienda ha partecipato al disegno sperimentale, l'analisi dei dati e alla stesura del manoscritto.

**Riferimento bibliografico:**

Glineur D, et al. A randomized, controlled trial of Veriset™ hemostatic patch in halting cardiovascular bleeding. *Med Devices (Auckl)*. 2018. 11:65-75. doi: 10.2147/MDER.S145651. eCollection 2018.

**Preferenza dell'inalatore, attribuzione di importanza e soddisfazione di prescrittori e pazienti con asma, COPD o sindrome sovrapposta asma-COPD**

*A cura della Dott.ssa Debora Collotta*

I farmaci per via inalatoria costituiscono il cardine della terapia di mantenimento dell'asma e della BPCO, sia in termini di controllo dei sintomi che di riduzione del rischio di esacerbazione. Generalmente, oltre alla scelta dell'agente terapeutico, spetta al medico anche la scelta del dispositivo. Tra le numerose opzioni di somministrazione per via inalatoria, tra questi i più comunemente prescritti sono inalatori di polvere secca e inalatori a dose pressurizzata. La scelta dell'inalatore è un fattore che condiziona la compliance e gli esiti del trattamento, dunque è importante adattare la selezione del dispositivo inalatore al singolo paziente, tenendo conto delle esigenze, delle capacità funzionali e della complessità del regime terapeutico. È responsabilità del medico inoltre assicurarsi che i pazienti siano competenti nell'uso del loro inalatore e che comprendano l'importanza di una buona tecnica di inalazione, al fine di aumentarne la compliance.

Studi precedenti hanno identificato la durabilità, l'ergonomia e la facilità d'uso come importanti caratteristiche dell'inalatore. Scopo di questa analisi trasversale dei dati derivati dal programma specifico malattie respiratorie (Disease Specific Program - DSP) è stato quello di identificare la preferenza dell'inalatore per il trattamento dell'asma e della BPCO, con una particolare attenzione all'importanza relativa degli attributi individuali dei dispositivi e alle caratteristiche del paziente che portano alla scelta dell'inalatore.

Il DSP è un sondaggio trasversale dei pazienti con asma, BPCO o sindrome sovrapposta asma-COPD (ACOS) condotto negli Stati Uniti, in Europa (Francia, Germania, Italia, Spagna, Regno Unito), Giappone e Cina. Tale sondaggio è stato progettato per fornire osservazioni imparziali della pratica clinica del mondo al fine di migliorare gli standard di cura. Il sondaggio è costituito da quattro fasi distinte. Nella Fase A, i medici di base e gli specialisti venivano sottoposti a screening e reclutati al fine di ottenere a livello nazionale campioni rappresentativi. A questo proposito si sono effettuate delle interviste individuali con i medici (Fase B). La fase C riguardava il completamento dei moduli di registrazione dei pazienti. Infine, nella fase D i pazienti compilavano un questionario, senza alcuna influenza da parte di operatori sanitari. La popolazione di pazienti comprendeva tre gruppi: solo asma (pazienti di 12 anni), solo BPCO (pazienti di 40 anni con ostruzione del flusso aereo e diagnosi di BPCO che includeva enfisema e bronchite cronica) e pazienti con ACOS. Al momento dell'iscrizione a tutti i pazienti è stato prescritto almeno un inalatore per terapia di mantenimento. I medici laureati negli ultimi 5-35 anni, con esperienza nel trattamento dei pazienti con asma e BPCO potevano partecipare allo studio. I 1205 medici includevano 449 medici di medicina generale (PCP), 646 pneumologi e 110 allergologi. Le variabili descrittive dei pazienti includevano età, sesso, tempo

trascorso dalla diagnosi, gravità percepita dal medico della patologia respiratoria, comorbidità e tipo di trattamento/dispositivo in uso. Sono stati inclusi 7305 pazienti (asma, n=3736, BPCO, n=3326, ACOS, n=243). La maggior parte di questi pazienti ha sofferto di comorbidità; non sono state riportate comorbidità per il 26.4%, il 19,.3% e l'11.4% dei pazienti con asma, COPD e ACOS, rispettivamente. Le comorbidità più frequentemente riportate sono state l'ipertensione, la rinite allergica, il colesterolo elevato, l'ansia, la malattia da reflusso gastroesofageo e il diabete. I valori medi (95% IC) di concomitanti farmaci giornalieri prescritti erano 1.6, 3.4 e 4.3 per i pazienti con asma, COPD e ACOS, rispettivamente. A livello globale, un DPI è stato l'inalatore più comunemente usato per la terapia di mantenimento, prescritto al 62.8%, 88.5% e 84.0% dei pazienti con asma, COPD e ACOS, rispettivamente. Gli inalatori pressurizzati predosati (MDI) erano il secondo dispositivo di manutenzione più comunemente usato e tra i pazienti con asma, circa un terzo (35,3%) dei dispositivi prescritti erano MDI, con proporzioni leggermente inferiori tra i pazienti con BPCO e ACOS. I pazienti hanno indicato le 3 caratteristiche più importanti in un inalatore da un elenco predefinito di 12 caratteristiche, valutando per ciascuno la loro soddisfazione su una scala da 1 (per niente soddisfatto) a 5 (estremamente soddisfatto). La preferenza riferita dal medico per il dispositivo inalatore è stata descritta per l'intera popolazione ed è stata anche stratificata in base alle specialità del medico. L'importanza e la soddisfazione delle caratteristiche dei dispositivi sono stati determinati utilizzando una scala Likert a 5 punti. I gruppi di malattie sono stati stratificati a seconda che il medico avesse considerato o meno "facilità d'uso o idoneità del dispositivo inalatore" come motivo per la decisione di prescrizione. Il test Mann-Whitney è stato utilizzato per determinare se la differenza tra i gruppi "sì" e "no" fosse statisticamente significativa. Le analisi sono state eseguite utilizzando Stata 13.1 (StataCorp LP, College Station, TX, USA, 2013).

Un terzo dei medici non ha espresso alcuna preferenza per il dispositivo di mantenimento durante la prescrizione del trattamento. Le preferenze del dispositivo di pneumologi e PCP erano coerenti in tutte e tre le condizioni respiratorie. Nella gestione dell'asma, le preferenze degli allergici erano più strettamente allineate a quelle dei PCP rispetto ai pneumologi. Meno di un terzo dei pazienti ha riferito di essere "estremamente soddisfatto" di ogni caratteristica del proprio dispositivo. Sebbene la robustezza dell'inalatore, la sua facilità di manipolazione e la trasportabilità siano state considerate fondamentali, le istruzioni "semplici e facili da seguire" erano le caratteristiche più importanti. L'insoddisfazione relativa più alta è stata riportata per gli attributi "blocco dell'inalatore a vuoto", "capacità di riutilizzare l'inalatore per più di un mese" e "feedback sul fatto che la dose sia stata inalata correttamente". Le caratteristiche del dispositivo avevano maggiori probabilità di influire sulla decisione di prescrizione nei pazienti più anziani e gravi, infatti dal punto di vista del medico, la "facilità d'uso/idoneità del dispositivo inalatore" ha costituito la base della decisione di prescrizione per circa un terzo dei pazienti.

Ci sono alcuni limiti potenziali associati a questo studio. La scelta degli inalatori infatti potrebbe riflettere le abitudini di prescrizione, piuttosto che una decisione consapevole. Ciò potrebbe essere dovuto, in parte, all'ampia disponibilità globale di prodotti di manutenzione DPI rispetto ai prodotti per MDI. In generale, l'elevata variabilità nella prescrizione di un inalatore tra i paesi europei è stata attribuita non solo alle differenze nella politica sanitaria, ai costi e ai rimborsi, ma anche alla preferenza per i prescrittori e i pazienti. È anche importante da notare che i pazienti potevano solo scegliere tra caratteristiche in elenco e che non conoscendo tutti i tipi di inalatori, la scelta era fatta sulla base della propria esperienza. Questo studio inoltre non ha valutato una potenziale differenza di preferenza tra gli inalatori di mantenimento e quelli "al bisogno". Ciononostante, questo studio offre preziose informazioni sulle preferenze dei medici e dei pazienti, che potrebbero essere utilizzate per garantire lo sviluppo di dispositivi inalatori di nuova generazione per le malattie respiratorie.

Per i pazienti la caratteristica più importante per un inalatore è la sua semplicità di utilizzo, caratteristica che guida anche i medici nella prescrizione, soprattutto per il trattamento dei pazienti più anziani e gravi, in particolare nella BPCO. Ulteriori indagini delinearanno più chiaramente il ruolo dell'inalatore nel mostrare benefici per i pazienti rafforzando probabilmente l'attrattiva di questi nuovi dispositivi.

**Parole chiave:** terapia di mantenimento, asma, BPCO

**Conflitto d'interesse:** Gli autori BD, GS e UH dichiarano di essere dipendenti di AstraZeneca. MS dichiara di essere un dipendente di Adelphi Real World. Gli autori non riportano altri conflitti di interesse in questo lavoro.

**Riferimento bibliografico:**

Bo Ding et al. Maintenance inhaler preference, attribute importance, and satisfaction in prescribing physicians and patients with asthma, COPD, or asthma-COPD overlap syndrome consulting for routine care. *International Journal of COPD*. 2018;13 927-936.

**Sicurezza a lungo termine ed efficacia del gel intestinale levodopa-carbidopa nella malattia di Parkinson in fase avanzata**

*A cura della Dott.ssa Maria Cecilia Giron*

Il decorso della malattia di Parkinson (PD) determina in circa il 90% dei pazienti complicazioni motorie disabilitanti dopo 9 anni di trattamento con levodopa, caratterizzate da frequenti marcate oscillazioni tra stato di immobilità (OFF) e mobilità (ON), con movimenti involontari, come discinesie e distonie sia fluttuazioni non motorie come dolore, ansia, depressione, etc. Queste complicanze possono essere attribuite alle variazioni dei livelli plasmatici di levodopa per la sua breve emivita, stretta finestra terapeutica ed alterato svuotamento gastrico. Al fine di assicurare concentrazioni plasmatiche omogenee di levodopa è stato formulato negli Stati Uniti un gel intestinale di levodopa-carbidopa (GILC) che, somministrato per via gastrodigiunostomia percutanea endoscopica (PEGJ) come sospensione enterale di carbidopa-levodopa, rilascia continuamente levodopa. Il GILC è impiegato nei pazienti con morbo di Parkinson che presentano fluttuazioni motorie non adeguatamente controllate con terapia orale dopaminergica. Il trattamento con GILC ha evidenziato una riduzione significativa delle fasi OFF ed un miglioramento delle fasi ON senza aumentare le discinesie. Gli studi farmacocinetici dimostrano concentrazioni plasmatiche di levodopa stabili quando questa viene somministrata direttamente nell'intestino rispetto alle formulazioni orali. Recentemente, alcuni studi clinici aperti controllati randomizzati prospettici con un ampio campione di pazienti hanno dimostrato la sicurezza ed efficacia di GILC ad un anno di terapia mentre l'estensione di un solo trial aperto ha dimostrato la sicurezza per un periodo medio di 2 anni.

Scopo del presente studio è stato valutare l'efficacia e la sicurezza a lungo termine del trattamento con GILC in pazienti, reclutati dagli studi aperti, controllati e randomizzati di fase 3 (Fernandez et al. *Mov Disord* 2015;30:500-509; Olanow et al. *Lancet Neurol* 2014;13:141-149; Slevin et al., *J Parkinsons Dis* 2015;5:165-174) che hanno continuato la terapia essendo diventata successivamente disponibile commercialmente.

I pazienti in fase avanzata della malattia di Parkinson con fluttuazioni motorie non adeguatamente controllate con la terapia orale dopaminergica che hanno completato lo studio in doppio cieco di 12 settimane (NCT00660387/NCT0357994) e la sua estensione a 52 settimane (NCT00360568) oppure hanno terminato lo studio aperto di 54 settimane (NCT00335153) sono stati considerati eleggibili per la partecipazione a questo studio internazionale di fase 3 (NCT00660673). L'arruolamento dei soggetti è iniziato a novembre 2009 in 11 Paesi (Australia, Canada, Repubblica Ceca, Israele, Nuova Zelanda, Polonia, Portogallo, Federazione Russa, Thailandia, Gran Bretagna e Stati Uniti) ed è terminato ad ottobre 2012. I pazienti sono rimasti nello studio fino a quando il farmaco è stato reso disponibile commercialmente. Il criterio di esclusione è stato la presenza di altre complicanze mediche, psichiatriche o chirurgiche potenzialmente interferenti con la partecipazione del paziente allo studio. Il GILC è stato somministrato continuamente con PEGJ nel digiuno per 16 ore/die grazie ad una pompa portatile. La dose iniziale è stata uguale a quella che i pazienti ricevevano alla fine del precedente studio clinico. Oltre alla dose mattutina e alla continua infusione, i soggetti potevano autosomministrarsi dosi aggiuntive di GILC per ridurre l'insorgenza di eventuali complicanze (come deterioramento della funzione motoria) ed usare

levodopa/carbidopa per via orale come terapia additiva durante la notte in assenza di GILC. La sicurezza della terapia è stata determinata con la prima visita fissata alla fine dello studio clinico col passaggio all'uso del GILC commerciale e da successive visite ogni 6 mesi. Nel caso di interruzione della terapia con GILC i soggetti sono stati sottoposti a rimozione del PEGJ e ad un visita di follow up 7 giorni dopo. Ad ogni visita la sicurezza del trattamento è stata valutata con esame fisico (ispezione dello stomia), neurologico, controllo del peso corporeo, segni vitali, sonnolenza diurna, livelli di vitamina B ed eventuale insorgenza di effetti avversi. L'efficacia è stata determinata attraverso il diario dei sintomi da PD, la scala UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale), ed il questionario PDQ-39 (Parkinson's Disease Questionnaire-39).

Questo studio aperto controllato, randomizzato, è stato il più lungo trial prospettico condotto da ricercatori statunitensi insieme a clinici australiani. Hanno partecipato allo studio 262 pazienti (62% di sesso maschile) da 11 Paesi diversi (43% dagli Stati Uniti). Per l'analisi dell'efficacia di GILC sono stati valutati solo i pazienti statunitensi (n=86), che possedevano caratteristiche cliniche paragonabili a quelle dell'intera popolazione in studio. L'esposizione media totale al GILC è risultata pari a 4.1 anni (min-max: 1.2-6.9 anni). Il tasso totale di interruzione e quello annuale sono stati, rispettivamente, pari al 34% e al 10%. Pur avendo il 94% dei pazienti riferito almeno un evento avverso (AE), il tasso di AE è diminuito nel tempo, anche se il 53% degli individui ha evidenziato un AE serio. La sostituzione della cannula digiunale o di quella inserita con gastrostomia endoscopica percutanea è stata eseguita, rispettivamente nel 54% e nel 37% dei pazienti. Durante il periodo di osservazione ci sono stati 38 morti (15%), di cui 2 a dovuti a dilatazione intestinale ed arresto cardiaco e quindi probabilmente associati alla terapia con GILC. La maggior parte dei soggetti era in monoterapia con levodopa. Dall'iniziale trattamento con GILC fino all'endpoint dello studio i pazienti hanno dimostrato una riduzione della fase OFF ed un incremento medio della fase ON (P<0.001; n=81). È stato inoltre evidenziato un miglioramento significativo nelle attività giornaliere e nella qualità di vita durante tutto il periodo dello studio.

In conclusione, questo studio a lungo termine ha dimostrato che la somministrazione di GILC assicura un beneficio costante e clinicamente significativo nei pazienti con PD in fase avanzata.

**Parole chiave:** malattia di Parkinson, levodopa, gastrodigiunostomia percutanea endoscopica

**Conflitto d'interesse:** Lo studio è stato finanziato da AbbVie Inc. Sei autori sono dipendenti da AbbVie Inc. mentre gli altri hanno ricevuto finanziamenti dalla stessa ditta.

**Riferimento bibliografico:**

Fernandez HH, et al. Long-term safety and efficacy of levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2018. Epub ahead of print doi: 10.1002/mds.27338.

---

## 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](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.ssa Raffaella Belvedere (Università di Salerno) Dott. Fausto Chiazza (Università di Torino) Dott.ssa Debora Collotta (Università di Torino) Dott.ssa Benedetta Ferrara (Università di Torino) Dott.ssa Sara Ferraro (Azienda Ospedaliera e Università di Pisa) Dott.ssa Cecilia Giron (Università di Padova) Prof. Domenico Motola (Università di Bologna) Dott.ssa Concetta Rafaniello (Università della Campania) Dott.ssa Emanuela Salvatorelli (Univ. Campus Bio-Medico Roma) Dott.ssa Cristina Scavone (Università della Campania) Dott.ssa Lara Testai (Università di Pisa) Dott. Marco Tuccori (Azienda Ospedaliera e Università di Pisa)

---

### **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/>, 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**

La Società dichiara che i dati personali comunicati dall'utente sono trattati in conformità alle disposizioni del D. Lgs. 196/2003 ed alla normativa comunitaria secondo quanto indicato specificamente nell'informativa privacy reperibile sul sito internet della Società all'indirizzo [https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/attachment/file/240/Informativa\\_Privacy\\_SIF\\_Generica.pdf](https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/attachment/file/240/Informativa_Privacy_SIF_Generica.pdf) che l'utente, con la sottoscrizione del presente Contratto, dichiara di aver compiutamente visionato, compreso e accettato.

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.

---

---