



Newsletter numero 239 dell' 01.09.2018

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

- Utilizzo del rivaroxaban per la prevenzione primaria e secondaria di ictus ed embolia sistemica in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare
- Metformina o insulina: trattamento logico nelle donne con diabete gestazionale in Medio Oriente, la nostra esperienza
- Trend di utilizzo e aderenza alla terapia sistemica della psoriasi: uno studio di coorte retrospettivo e comparativo
- Aderenza ai farmaci antidepressivi e mortalità nei pazienti con malattie cardiovascolari
- Efficacia comparativa di trattamenti per il carcinoma polmonare non a piccole cellule precedentemente trattato o metastatico: una meta-analisi "a rete" (network meta-analysis)
- AMALTHEA: studio prospettico, a singolo braccio del gruppo oncologico della cooperativa Ellenica (Hellenic Cooperative Oncology - HeCOG) sulla valutazione dell'efficacia e sicurezza del regime chemioterapico di prima linea FOLFIRI (5-fluorouracile (5-FU), acido folinico ed irinotecan) e aflibercept per sei mesi, seguito dalla terapia di mantenimento con solo aflibercept in pazienti affetti da tumore metastatico del colon-retto.
- Efficacia e sicurezza di fulvestrant nelle pazienti in post-menopausa affette da cancro della mammella avanzato con recettori ormonali positivi: risultati di una meta-analisi e revisione sistematica

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

- Asportazione di lipoma, guidata da ultrasuoni ad alta frequenza, mediante iniezione di un dispositivo marcato CE di classe III - risultati empirici
- Il trattamento dei disturbi dello spettro autistico con meccanismo di neurofeedback uditivo: uno studio clinico randomizzato controllato con placebo sul dispositivo Mente Autism
- Valutazione del valore di innovazione dei dispositivi medici e diagnostici: l'importanza di affermare prestazioni chiare e rilevanti

Utilizzo del rivaroxaban per la prevenzione primaria e secondaria di ictus ed embolia sistemica in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare*A cura del Dott. Andrea Ballerini*

L'ictus ha una mortalità del 2,6% nella popolazione adulta e del 15,1% negli anziani di età pari o superiore a 65 anni. I pazienti anziani di età pari o superiore a 75 anni con fibrillazione atriale (AF) presentano un rischio relativamente più elevato di ictus e morte. Il rischio di ictus in questi pazienti non è diverso tra Giappone e Regno Unito. Poiché il tasso di morbilità continua ad aumentare negli anni, ci si aspetta anche che aumentino le spese mediche per il trattamento dell'ictus con l'invecchiamento della popolazione. Tra i fattori di rischio nei pazienti con fibrillazione atriale si possono considerare quelli utilizzati per calcolare il punteggio CHA2DS2-VASc proposto nelle European Society of Cardiology Guidelines nel 2010. Questi fattori di rischio includono l'ictus, l'attacco ischemico transitorio (TIA), la tromboembolia e un'età avanzata (> 75 anni). La storia di ictus è un fattore di rischio particolarmente forte per lo sviluppo di un secondo ictus (2,5 volte maggiore). In studi precedenti per la prevenzione secondaria dell'ictus, l'ictus ricorrente rappresentava il 25-30% di tutti gli ictus osservati.

Il rivaroxaban è un anticoagulante orale antagonista della vitamina K (NOACs) ed è stato approvato in Giappone nell'aprile 2012. L'efficacia e la sicurezza di rivaroxaban sono state dimostrate nel ROCKET AF Trial, con dosaggi specifici in Giappone (15 mg / die in pazienti con clearance della creatinina (CrCl) \geq 50 ml / min; 10 mg / die in pazienti con CrCl 30-49 ml / min) valutati nello studio AF J-ROCKET. Quest'ultimo studio mancava però di sufficienti prove di sicurezza ed efficacia nella popolazione giapponese a causa della mancanza di dati per i pazienti con punteggi CHADS2 pari a 0 o 1. Per colmare questa mancanza di informazioni è stato condotto lo studio EXPAND dove il rivaroxaban è stato usato nella pratica clinica di routine, comprendendo i pazienti con punteggi di CHADS2 pari a 0 o 1.

Le caratteristiche dello studio EXPAND sono state descritte in altri lavori. Riassumendo, lo studio EXPAND era uno studio di coorte osservazionale multicentrico, prospettico, non-interventistico, con l'obiettivo di dimostrare l'efficacia e la sicurezza del rivaroxaban in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare (NVAF). Sono stati arruolati tutti i pazienti di età \geq 20 anni con NVAF che utilizzavano il rivaroxaban che hanno fornito il consenso scritto e rispettavano i criteri di inclusione. I pazienti trattati per la prima volta con rivaroxaban sono stati definiti come nuovi utenti e quelli che già utilizzavano il rivaroxaban prima di firmare il consenso informato sono stati definiti come utenti correnti.

Lo studio descritto riporta una sottoanalisi dello studio EXPAND, che ha valutato l'efficacia e la sicurezza del rivaroxaban nella prevenzione primaria e secondaria dell'ictus e dell'embolia sistemica in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare.

I gruppi di prevenzione secondaria e primaria comprendevano pazienti con e senza storia di ictus ischemico o TIA. L'endpoint primario di efficacia era l'incidenza cumulativa di ictus sintomatico (ischemico o emorragico) e tromboembolia. L'endpoint primario di sicurezza era l'incidenza cumulativa di eventi emorragici maggiori. Il sanguinamento maggiore era definito utilizzando i criteri della ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis). L'endpoint secondario di sicurezza era costituito da eventi emorragici non gravi, inclusi sanguinamenti non clinicamente rilevanti. Gli eventi riportati durante il periodo di osservazione sono stati valutati per l'inclusione o l'esclusione da un comitato indipendente.

I dati demografici sono stati descritti per gruppo di prevenzione ed analizzati per ogni singola variabile tramite un test del Chi quadrato. Le analisi di efficacia e sicurezza hanno considerato i pazienti con qualsiasi informazione di follow-up disponibile dopo aver fornito il consenso informato. I tassi di incidenza cumulativa degli endpoint di efficacia e sicurezza (rappresentati con percentuale di pazienti per anno) sono stati calcolati dall'inizio della terapia con rivaroxaban al manifestarsi degli eventi clinici. I due gruppi valutanti la prevenzione primaria e secondaria sono stati inoltre analizzati con curve di Kaplan-Meier e rank test. Tutte le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando il software SAS.

Lo studio EXPAND è stato condotto in conformità con i principi della Dichiarazione di Helsinki e le linee guida etiche/legali applicabili in Giappone. Il protocollo è stato esaminato ed approvato dalle commissioni di revisione e dal comitato etico di tutti i siti partecipanti. Tutti i pazienti

hanno fornito il consenso informato scritto. Lo studio è stato registrato con Clinical trials.gov (numero NCT02147444).

Hanno partecipato allo studio 684 centri, reclutando 7178 pazienti nel periodo compreso tra il 20 novembre 2012 ed il 30 giugno 2014. Di questi 7141 pazienti sono stati valutati durante il periodo di osservazione fino a 31 marzo 2016. Il follow-up medio è stato di $897,1 \pm 206,8$ giorni (mediana 918) e 25 pazienti sono stati persi al follow-up (tasso di follow-up del 99,7%). I gruppi di prevenzione primaria e secondaria contenevano rispettivamente 5546 (77,7%) e 1595 (22,3%) pazienti. I seguenti fattori sono stati osservati più frequentemente nel gruppo di prevenzione secondaria rispetto al gruppo di prevenzione primaria: sesso maschile, età media più elevata, un numero maggiore di anziani (75 anni e oltre), punteggi di CHADS2, CHA2DS2-VASc e HAS-BLED maggiori, presenza di malattia delle arterie periferiche, diabete mellito, dislipidemia, storia di sanguinamento / tendenza al sanguinamento, fibrillazione atriale ed uso di farmaci antiplastrinici concomitanti. Nel gruppo in prevenzione secondaria, la percentuale dei pazienti con storia di ictus ischemico e TIA era del 90,3% (n = 1440) e del 13,7% (n = 219), rispettivamente. Ci sono stati 1345 (24,3%) nuovi utenti e 4201 (75,7%) utenti correnti nel gruppo in prevenzione primaria e 395 (24,8%) nuovi utenti e 1200 (75,2%) utenti correnti nel gruppo in prevenzione secondaria.

L'ictus (ischemico o emorragico) e/o l'embolia sistemica sono comparsi in 92 pazienti (0,7% / anno) e 84 pazienti (2,2% / anno) nei gruppi di prevenzione primaria e secondaria, rispettivamente (P < 0,001). I seguenti endpoint clinici erano significativamente più comuni nel gruppo in prevenzione secondaria rispetto al gruppo in prevenzione primaria: somma di episodi di ictus / embolia sistemica / infarto miocardico (MI) / morte cardiovascolare, ictus (ischemico / emorragico), ictus ischemico, TIA, embolia sistemica, morte cardiovascolare e morte per tutte le cause.

Nei gruppi in prevenzione primaria e secondaria, il tasso di incidenza di ictus ed embolia sistemica non hanno avuto differenze tra utenti nuovi e correnti (gruppo in prevenzione primaria: 0,8 vs 0,6% / anno, P = 0,271; gruppo in prevenzione secondaria: 2,2 vs 2,2% / anno, P = 0,959).

Eventi emorragici maggiori si sono verificati in 159 pazienti (1,2% / anno) e 56 pazienti (1,5% / anno) nei gruppi di prevenzione primaria e secondaria rispettivamente (P = 0,132). Tra gli eventi emorragici maggiori, il tasso di incidenza di emorragia intracranica presentava una differenza significativa tra i due gruppi (0,4 e 0,8% / anno, nei gruppi con prevenzione primaria e secondaria rispettivamente, P = 0,002). Il tasso di incidenza di sanguinamento gastrointestinale non differiva significativamente tra i due gruppi di prevenzione primaria e secondaria (0,5 vs 0,4% / anno, P = 0,42). Pure il tasso d'incidenza di sanguinamenti non maggiore non ha mostrato differenze tra i 2 gruppi (4,9 e 4,9% / anno, P = 0,963).

Nel gruppo in prevenzione primaria, il tasso di incidenza d'emorragia maggiore e di sanguinamento non grave presentavano una differenza significativa tra gli utenti nuovi e correnti (emorragia maggiore: 1,7 vs 1,0% / anno, P = 0,003; sanguinamento non maggiore: 6,0 vs 4,6% / anno, P = 0,002), mentre non sono state riscontrate differenze tra i due gruppi nel gruppo trattato con prevenzione secondaria (emorragia maggiore: 1,8 vs 1,4% / anno, P = 0,373; sanguinamento non maggiore: 5,6 vs 4,7% / anno, P = 0,346).

I risultati di questa sottoanalisi hanno permesso di verificare la bassa incidenza degli endpoints utilizzati per valutare l'efficacia primaria e la sicurezza dell'utilizzo di rivaroxaban per la prevenzione primaria e secondaria di ictus ed embolia sistemica in pazienti giapponesi con fibrillazione atriale non valvolare. Come atteso, l'incidenza di ictus e/o embolia è risultata più alta nel gruppo di prevenzione secondaria rispetto al gruppo di prevenzione primaria.

Lo studio presenta diverse limitazioni, principalmente dovute alle distorsioni comparse nell'analisi secondaria. Tali distorsioni sono state segnalate dagli autori. Per esempio, l'incidenza di eventi di sanguinamento maggiore nel gruppo di prevenzione primaria era significativamente più alta nei pazienti con nuova prescrizione. Al contrario, per l'endpoint primario d'efficacia, i risultati sono considerati affidabili per il minore margine di selezione ed un maggiore numero di eventi considerati.

Parole chiave:

Rivaroxaban, Ictus, Embolia Sistemica, Prevenzione, Sanguinamenti.

Conflitto di interessi:

Lo studio EXPAND è uno studio clinico proposto da investigatori, basato su un contratto di collaborazione tra l'ospedale universitario di Tohoku e la Bayer Yakuhin Ltd. La società non ha avuto alcun ruolo nel disegno dello studio, nella successiva esecuzione, nella raccolta dei dati, nell'analisi dei dati o nella preparazione o presentazione del manoscritto qui descritto.

Alcuni autori hanno segnalato potenziali conflitti d'interesse con lo studio eseguito.

Riferimenti bibliografici:

Shinichiro Uchiyama Hirotsugu Atarashi Hiroshi Inoue Takanari Kitazono Takeshi Yamashita Wataru Shimizu Takanori Ikeda Masahiro Kamouchi Koichi Kaikita Koji Fukuda Hideki Origasa Hiroaki Shimokawa .Primary and secondary prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban in patients with non-valvular atrial fibrillation. Heart and Vessels; <https://doi.org/10.1007/s00380-018-1219-0>

Metformina o insulina: trattamento logico nelle donne con diabete gestazionale in Medio Oriente, la nostra esperienza

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

Il diabete mellito gestazionale (GDM) è definito come qualsiasi grado di intolleranza al glucosio che si sviluppa nel 2° o 3° trimestre di gravidanza. Con l'obesità che raggiunge proporzioni epidemiche, vi è un aumento proporzionale dell'incidenza del DMG, che è associato al rischio a breve e lungo termine sia per la madre che per il feto. Vi è un aumento del rischio di preeclampsia, taglio cesareo e aumento del rischio di sviluppo del diabete mellito di tipo II in età avanzata, per la madre. Il feto può essere affetto da macrosomia, presenta un rischio più elevato di difetti congeniti, distocia di spalla alla nascita e ipoglicemia postnatale. Vi è inoltre un aumento del rischio di effetti a lungo termine sulla salute del bambino, tra cui l'obesità e la sindrome metabolica. Il trattamento iniziale del GDM è una modificazione dello stile di vita con terapia dietetica ed esercizio fisico. I pazienti che non rispondono a questo trattamento richiedono una terapia farmacologica. L'obiettivo è quello di ridurre l'iperglicemia nella madre, riducendo significativamente la morbilità perinatale e migliorando la qualità della vita della donna.

Esiste un continuo dibattito sul migliore trattamento farmacologico del DMG. L'insulina è stata precedentemente considerata come il gold standard, ma nelle sue ultime linee guida, il NICE (National Institute of Health and Care Excellence) raccomanda l'uso di metformina come farmaco di prima linea, in assenza di controindicazioni. La gestione farmacologica del diabete mellito gestazionale in Medio Oriente con la sua popolazione ad alto rischio non è stata ampiamente analizzata.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare la sicurezza e l'efficacia dell'uso di metformina rispetto all'insulina, in un gruppo di pazienti gravide, e studiare le principali patologie associate.

È stata effettuata una valutazione prospettica del lavoro svolto presso la clinica ostetrica diabetica (JODC) presso l'ospedale di Al Wakra, in Qatar dal 01/07/2015 al 31/04/2016. Dopo 24 settimane di gestazione, lo screening universale per GDM viene eseguito utilizzando il test di tolleranza al glucosio orale (OGTT) dell'Organizzazione Mondiale della Sanità e i criteri diagnostici si basano sulla Soglia dell'Associazione Internazionale dei Gruppi di Studi sul Diabete e sui Gruppi di Gravidanza (IADPSG). I pazienti con FBS $\geq 7,0$ mmol/l (126 mg/dl), HbA1c $\geq 6,5\%$, glicemia casuale $\geq 11,1$ mmol/l (200 mg/dl) sono stati diagnosticati come diabete palese e quindi esclusi dallo studio. Le donne con diagnosi di GDM sono state inizialmente controllate con esercizio fisico e dieta ed hanno eseguito il monitoraggio domiciliare della glicemia. Se non è stato raggiunto un buon controllo glicemico entro 2 settimane, le pazienti sono state indirizzate al JODC per l'inizio della terapia farmacologica.

Un totale di 291 pazienti sono stati registrati nella clinica durante questo periodo: 121 presentavano GDM che necessitava di trattamento. 72 pazienti soffrivano di diabete di tipo I o

di tipo II e 98 pazienti mostravano altri problemi endocrini. Le 107 pazienti con GDM che hanno partorito a termine nel periodo di studio sono stati inclusi nella valutazione.

I dettagli antepartum, intrapartum e postpartum delle pazienti sono stati presi dalle loro cartelle cliniche elettroniche. I dati materni comprendevano dati demografici, età gestazionale al momento della visita, emoglobina glicata basale (HbA1c) e tempo di inizio o cambiamento di terapia, altre complicazioni prenatali e tipo di parto. I dati neonatali includevano il peso alla nascita e qualsiasi complicazione neonatale immediata.

Un totale di 90 pazienti erano in trattamento con insulina. All'inizio 89 pazienti sono stati trattati con metformina, ma 29 di questi hanno richiesto insulina aggiuntiva. Un paziente è stato iniziato con insulina e metformina insieme e 2 pazienti hanno ricevuto metformina addizionale dopo aver iniziato l'insulina. Un paziente ha dovuto interrompere la metformina a causa di eccessivi sintomi gastrointestinali ed è stato trasferito al gruppo con insulina. Il regime di insulina preferito nell'istituto è un bolo basale di insulina ad azione intermedia (detemir) con o senza insulina precoce a breve durata d'azione (aspart). I gruppi di trattamento non differivano significativamente per età numero di gravidanze. Per quanto riguarda l'indice di massa corporea (IMC), meno dell'1% (7/107) dei soggetti aveva un IMC normale. Il 23% del numero totale di pazienti era patologicamente obeso con un IMC superiore a 35; con il 47% dei pazienti nel gruppo di soli insulina morbosamente obesi. Due delle pazienti avevano un IMC superiore a 50. C'era una grande variazione nell'età gestazionale e questo ha influenzato l'inizio del trattamento per questi pazienti. L'HbA1c medio al momento della visita era simile.

Nel gruppo con sola insulina, 4 pazienti (23,5%) hanno raggiunto un buon controllo glicemico con solo insulina ad azione rapida prematura. Tredici pazienti (76,5%) assumevano insulina ad azione intermedia con insulina ad azione breve pre-pasto. Due di questi pazienti erano stati inizialmente trattati con preparazioni combinate di insulina, ma questo trattamento è stato interrotto in quanto non è stato raggiunto un adeguato controllo glicemico. Nella coorte di insulina più metformina, 27 pazienti (84,4%) sono stati avviati con insulina ad azione intermedia. In 15 pazienti è stata necessaria un'ulteriore insulina a breve durata d'azione e in una donna il trattamento è stato sospeso in favore della sola insulina combinata. Solo 3 pazienti sono stati gestiti con l'insulina precoce a breve durata d'azione. Nei 4 (12,5%) pazienti trattati con insulina combinata.

L'età gestazionale media del parto era paragonabile in tutti i gruppi (38.5 settimane (37 – 41) nel gruppo metformina, 38.3 (37+1 – 40) nel gruppo metformina + insulina e 38.4 (37 – 39+3 nel gruppo insulina). I bambini nel gruppo di insulina aveva il peso medio alla nascita più alto (3287.78 g nel gruppo metformina; 3409.24 g nel gruppo metformina + insulina e 3494.56 g nel gruppo insulina; P= 0,04 tra gruppo metformina e il gruppo insulina). Un totale di 16 bambini sono stati ricoverati in terapia intensiva neonatale, di cui 9 provenivano dal gruppo metformina, 5 dal gruppo insulina più metformina e 2 dal gruppo insulina. L'ipoglicemia significativa è stata diagnosticata in 2 bambini nel gruppo con metformina e 2 bambini nel gruppo metformina più insulina. Non ci sono stati decessi neonatali.

Non ci sono state differenze significative negli eventi avversi materni o perinatali in tutti e tre i gruppi. Nel gruppo metformina c'era un tasso inferiore di preeclampsia, il che può essere dovuto al fatto che la metformina ha proprietà complesse sulle funzioni endoteliali e sulla produzione di specie reattive dell'ossigeno. L'incidenza di macrosomia è stata del 12% nel gruppo trattato solo con metformina e il 15% nel gruppo con metformina più insulina e solo il 5% nei pazienti solo con insulina.

In questo studio la metformina è risultata un farmaco sicuro, pratico e conveniente da somministrare alla popolazione di donne con GDM in Medio Oriente.

Il limite principale dello studio era il numero limitato di pazienti e la breve durata dello studio.

Parole chiave: Gravidanza, Diabete gestazionale, metformina, insulina, studio osservazionale

Conflitto di interesse: nessuno

Riferimento bibliografico:

Christian SJ. et al. Metformin or insulin: logical treatment in women with gestational diabetes in the Middle East, our experience. BMC Res Notes (2018) 11:426.

Trend di utilizzo e aderenza alla terapia sistemica della psoriasi: uno studio di coorte retrospettivo e comparativo*A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo*

L'utilizzo dei farmaci biologici nella terapia della psoriasi, soprattutto di grado moderato-severo, è in continua crescita, in quanto risultano più efficaci e moderatamente più sicuri rispetto ai farmaci tradizionali, quali acitretina e metotrexato, nonostante i costi notevolmente più elevati. Tuttavia, la scarsa aderenza alla terapia sistemica, a prescindere che si tratti di biologici o farmaci tradizionali, è una delle principali cause di fallimento terapeutico e di aumento delle risorse sanitarie e relativi costi, compreso utilizzo di altri farmaci non in uso, aumento del numero di visite ambulatoriali e di ricoveri ospedalieri. È necessario, pertanto, fare luce sull'aderenza al trattamento dei biologici rispetto ai farmaci tradizionali al fine di verificare se i costi più elevati per pazienti e comunità sono giustificabili. Gli studi attuali sull'argomento, oltre alla scarsa numerosità campionaria, presentano il limite della mancanza di generalizzabilità alla popolazione statunitense in quanto realizzati principalmente su banche dati non americane o su registri di patologia.

Questo studio confronta il pattern di utilizzo e l'aderenza alla terapia sistemica della psoriasi tra pazienti naive a adalimumab, etanercept, ustekinumab e acitretina rispetto a pazienti naive a metotrexato in un'ampia coorte adulta statunitense.

Per il presente studio di coorte, retrospettivo, è stato analizzato, nel periodo tra il 30 Settembre 2003 e il 30 Settembre 2015, il Clinformatics Data Mart (OptumInsight, Eden Prairie, MN) che include database amministrativi, contenenti dati clinici e di dispensazione farmaceutica territoriale, riferiti a 64,5 milioni di beneficiari dei piani assicurativi UnitedHealthcare e Medicare.

Sono stati selezionati tutti i pazienti con almeno 18 anni di età con diagnosi di psoriasi, identificata tramite il codice ICD-9-CM 696,1 riportato in almeno tre date differenti (positive predictive value*, PPV= 84%), e con almeno una dispensazione di adalimumab, etanercept, ustekinumab, acitretina o metotrexato. Inoltre i pazienti dovevano avere una copertura assicurativa, sia medica che farmaceutica, di almeno 180 giorni continuativi precedenti la data di prima dispensazione che corrispondeva alla data di ingresso nello studio. La data di fine arruolamento nella coorte è stata fissata al 30 settembre 2014 per consentire almeno un anno di follow-up. Non sono stati valutati nello studio i farmaci per la psoriasi più recenti, quali guselkumab, ixekizumab, secukinumab e apremilast, perchè ancora non disponibili durante il periodo di studio, nè infliximab, in quanto farmaco per via iniettiva ad uso ospedaliero. Sono stati esclusi i pazienti con una dispensazione di uno dei farmaci in studio nei 180 giorni precedenti la data di ingresso, al fine di includere solo i nuovi utilizzatori, quelli con dispensazione di più farmaci ad uso sistemico per la psoriasi o altri farmaci immunosoppressori (corticosteroidi per via sistemica, alefacept, azatioprina, ciclofosfamide, ciclosporina, efalizumab, idrossiclorochina, leflunamide, mercaptopurina, sulfasalazina) e quelli con una dispensazione del farmaco in studio senza durata della terapia. Inoltre, sono stati esclusi pazienti con diagnosi di altre patologie autoimmuni che richiedevano terapie con biologici (Crohn, colite ulcerativa, artrite psoriasica, lupus eritematoso sistemico, sclerosi sistemica, sindrome di Sjögren, artrite reumatoide, sindrome di Felty, artrite e poliartrite cronica juvenile, spondilite anchilosante, dermatomiosite e polimiosite, sindrome mialgica eosinofila e patologie, specifiche e non, del connettivo).

Le caratteristiche dei pazienti sono state valutate durante i 180 giorni precedenti l'ingresso nella coorte e alla data di ingresso. L'aderenza alla terapia è stata misurata nell'anno di monitoraggio successivo all'ingresso nello studio. L'outcome primario era rappresentato dall'aderenza al trattamento in studio, definita come PDC, (proportion of days covered), ovvero il rapporto tra il numero di giorni di copertura terapeutica desunti dalla dispensazione e il tempo di osservazione (definito in anni-persona come il tempo dall'ingresso del paziente nella coorte all'evento di interruzione). I pazienti uscivano dallo studio al verificarsi di uno dei seguenti eventi: decesso, inizio di un'altra terapia sistemica diversa da quella in studio, fine del periodo massimo di follow-up di 365 giorni, o termine dell'arruolamento del paziente. I pazienti

con una PDC $\geq 0,80$ sono stati classificati come aderenti, il resto come non aderenti. Il numero di giorni di copertura terapeutica è stato calcolato in base alle date di dispensazione e ai giorni di fornitura desunti dalla dispensazione stessa.

È stato applicato il propensity score per bilanciare le caratteristiche al basale tra i due gruppi: età, sesso, combinazione di comorbidità, obesità, fumo, regione di residenza, tipo di programma assicurativo e tipo di assicurazione, vaccino influenzale, screening lipidico, uso di assistenza domiciliare, visite al pronto soccorso, ospedalizzazione, frequenza di esami di laboratorio, uso di terapie concomitanti. È stata effettuata un'analisi di regressione logistica per confrontare la probabilità di aderenza al trattamento tra i pazienti in terapia con adalimumab, etanercept, ustekinumab e acitretina e quelli in terapia con metotrexato.

Sono stati identificati 22.742 pazienti dei quali il 22,2% erano nuovi utilizzatori di adalimumab, il 28,4% di etanercept, il 10,3% di ustekinumab, il 10,4% di acitretina e il 28,6% di metotrexato. La popolazione che iniziava un nuovo trattamento per la psoriasi, ad esclusione di metotrexato, era prevalentemente maschile. Al basale, i pazienti naive a metotrexato e acitretina erano più anziani e con più comorbidità dei pazienti naive a biologici. I motivi di interruzione dello studio erano simili tra le diverse coorti di trattamento: decesso, termine del tempo di follow-up e fine dell'arruolamento. A prescindere dal farmaco in uso, il 61,9% dei pazienti è stato aderente al trattamento. È emersa una maggiore aderenza tra i pazienti di età compresa tra i 56 e 64 anni, residenti nelle regioni del Midwest e Northeast, e maschi, eccetto per metotrexato per il cui trattamento non sono emerse differenze di genere. In dettaglio e in termini assoluti, i pazienti naive a ustekinumab sono stati i più aderenti (74,2%), mentre quelli naive a acitretina i meno aderenti (39,0%). I risultati sono stati confermati anche dall'analisi di regressione logistica (con matching per propensity score) per la quale, rispetto ai pazienti trattati con metotrexato (gruppo di riferimento), l'aderenza è risultata più elevata tra i nuovi utilizzatori di adalimumab (odds ratio, OR: 2,24; intervallo di confidenza al 95%, IC 95%: 2,05-2,45), etanercept (1,77; 1,63-1,92) e ustekinumab (2,54; 2,24-2,87) e minore tra i nuovi utilizzatori di acitretina (0,57; 0,50-0,63).

In conclusione, in pazienti con psoriasi che iniziano un nuovo trattamento, l'aderenza alla terapia con farmaci biologici sembra essere maggiore rispetto a quella con farmaci tradizionali per uso sistemico, anche dopo aver considerato i potenziali fattori di confondimento tra i diversi gruppi, come le comorbidità al basale.

A fronte di importanti caratteristiche metodologiche che rafforzano i risultati dello studio, quali una vasta numerosità campionaria, l'applicazione del *propensity score matching* e l'uso dei dati di dispensazione farmaceutica piuttosto che di prescrizione, lo studio presenta il limite di non poter valutare i motivi dell'interruzione della terapia e, quindi, di scarsa aderenza, quali una possibile risposta terapeutica insufficiente, o la comparsa di eventi avversi, il costo stesso del trattamento o lo switching ad un'altro farmaco.

Conflitto di interesse: il Dr. Gagne è consulente delle società di analisi dati Aetion e Optum e ha ricevuto grant dalle aziende farmaceutiche Ely Lilly &co. e Novartis Pharmaceuticals Corporation. Il Dr. Garry lavora per la Aetion, Inc. Gli altri autori hanno dichiarato di non avere alcun conflitto di interesse.

Parole chiave: psoriasi; aderenza; dermatologia; epidemiologia; farmacoepidemiologia.

Note:

positive predictive value: valore che indica il grado di sensibilità nella classificazione dei pazienti, ovvero la probabilità che quei pazienti selezionati abbiano realmente la patologia in studio.

Riferimento bibliografico

Dommasch ED, et al. Drug utilization patterns and adherence in patients on systemic medications for the treatment of psoriasis: a retrospective comparative cohort study. *Journal of the American Academy of Dermatology* (2018); doi: 10.1016/j.jaad.2018.06.053.

Aderenza ai farmaci antidepressivi e mortalità nei pazienti con malattie cardiovascolari*A cura del Prof. Luca Gallelli*

La depressione interessa oltre 350 milioni di individui al mondo, ¼ della popolazione Europea e 1/5 di soggetti anziani presenta ansia o depressione. Inoltre è stato calcolato che circa il 50% di pazienti con malattie cardiovascolari sviluppa almeno un quadro di ansia o di depressione. Benchè gli antidepressivi riducano la morbilità e la mortalità nei pazienti depressi, l'aderenza alla terapia è molto bassa. Anche nei pazienti che soffrono di malattie cardiovascolari. Gli studi che valutano la relazione tra uso degli antidepressivi e malattia cardiovascolare danno risultati conflittuali riportando una riduzione così come un aumento della mortalità nei pazienti con malattie cardiovascolari trattati con antidepressivi.

Lo scopo dello studio è stato quello di valutare se la migliore aderenza alla terapia antidepressiva può ridurre la mortalità nei pazienti anziani (con età uguale o maggiore a 65 anni) con malattia cardiovascolare.

E' stato effettuato uno studio di coorte, tra il 2008 ed il 2010, in cui sono stati valutati i dati clinici presenti nei database di 3 regioni italiane (Lazio, Lombardia e Toscana) e di due città italiane (Caserta e Treviso) relativi a 29.845 pazienti di età uguale o superiore ai 65 anni e che ricevevano per la prima volta un trattamento antidepressivo dopo la dimissione ospedaliera per malattie cardiovascolari.

I pazienti venivano esclusi se: 1) avevano ricevuto un farmaco antidepressivo entro almeno 3 anni prima della ospedalizzazione; 2) non hanno ricevuto trattamento antidepressivo entro 1 anno dalla dimissione; 3) erano stati ospedalizzati per cancro o ricevuto trattamento antineoplastico e immunomodulante; 4) avevano follow-up minore di 6 mesi, o non vi erano dati relativi ai tre anni precedenti l'ingresso nello studio di coorte (ospedalizzazione).

L'aderenza agli antidepressivi è stata misurata dal rapporto tra il numero cumulativo di giorni in cui il farmaco era disponibile e i giorni di follow-up complessivo (percentuale di giorni coperti, PDC). In base a ciò, i pazienti erano classificati scarsamente aderenti (PDC <75%) o altamente aderenti (PDC >75%). Nel periodo di studio sono stati analizzati i dati relativi a 680.381 pazienti che soddisfacevano i criteri di inclusione, di questi ne sono stati esclusi 8.776 poiché avevano meno di 3 anni di osservazione pre-ospedalizzazione, 3.794 pazienti poiché avevano meno di 6 mesi di follow-up, 62.017 pazienti perché avevano utilizzato antidepressivi nei tre anni precedenti la ospedalizzazione, 557.003 pazienti perché non hanno utilizzato antidepressivi entro un anno dalla dimissione ospedaliera, 18.946 pazienti perché avevano segni/sintomi di malattia neoplastica. Pertanto 29.845 pazienti sono entrati nella coorte di studio finale e di questi solo 5.959 pazienti (20%) erano aderenti alla terapia antidepressiva durante il follow-up. Pazienti con migliore aderenza agli antidepressivi aveva una mortalità ridotta del 9% (IC 95% 3-14). L'aderenza al trattamento antidepressivo è stata associata ad una ridotta mortalità tra i pazienti inclusi nello studio che avevano una diagnosi principale di malattia cerebrovascolare al momento del ricovero. L'effetto dell'aderenza agli antidepressivi nei pazienti affetti da cardiopatia ischemica, aritmia e insufficienza cardiaca era più debole e non ha fatto raggiungere la significatività statistica. Non c'era evidenza statistica di una differenza nell'effetto dell'aderenza agli SSRI (inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina) e ai nuovi antidepressivi atipici sulla mortalità, essendo quest'ultima ridotta rispettivamente del 10% (4-16) e del 19% (7-30) ($p = 0.188$). Solo 1.233 pazienti (4,4% dell'intera coorte) hanno effettuato un trattamento con antidepressivi triciclici ma il loro effetto non è stato studiato. Infine, l'aderenza agli antidepressivi ha ridotto del 21% la mortalità nei pazienti anziani con malattie cardiovascolari. Inoltre, l'aderenza ha ridotto la mortalità del 14% (7-20) nei pazienti non utilizzatori di farmaci ipolipemizzanti, del 20% (13-26) in quelli non in terapia con antiipertensivi e del 13% (7-19) nei soggetti non trattati con altri farmaci del cardiovascolare e antidiabete.

In conclusione, una migliore aderenza agli antidepressivi si associa ad una ridotta mortalità per tutte le cause, principalmente nei pazienti che non assumono altre terapie farmacologiche. Modifiche comportamentali per migliorare l'aderenza alla terapia nei soggetti anziani con malattia cardiovascolare potrebbe offrire importanti benefici nel ridurre la loro mortalità.

Riferimenti bibliografici

Biffi et al. Adherence to Antidepressants and Mortality in Elderly Patients with Cardiovascular Disease. Clin Drug Investig 2018

Parole chiave: antidepressivi, aderenza, mortalità

Conflitto di interessi:

Gli autori non hanno dichiarato conflitto di interessi

Efficacia comparativa di trattamenti per il carcinoma polmonare non a piccole cellule precedentemente trattato o metastatico: una meta-analisi "a rete" (network meta-analysis)

A cura della Prof.ssa Angela Ianaro

Il carcinoma polmonare è la seconda forma di cancro più frequentemente diagnosticata e la prima causa di morte negli Stati Uniti. Il carcinoma metastatico non a piccole cellule (NSCLC) rappresenta circa l'80-85% di tutti i tipi di carcinomi polmonari e possono essere classificati in tre principali sottotipi istologici: adenocarcinoma, carcinoma a cellule squamose, e carcinoma a grandi cellule. La malattia metastatica può essere identificata al tempo della diagnosi iniziale di NSCLC o dopo inizio del trattamento e progressione della malattia. Tra i pazienti con malattia avanzata o metastatica, il grado di sopravvivenza a 5 anni è del 10% e la maggior parte di essi muore entro i 2 anni dalla diagnosi. L'oncogene v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B (BRAF) è una serina treonina chinasi che appartiene alla famiglia delle RAF chinasi e che attiva la via della chinasi attivata da mitogeno (MAPK). Le mutazioni attivanti BRAF come la V600E sono state riportate nell'1-2% dei casi di NSCLC. Le mutazioni di BRAF sono di solito associate ad una storia precedente di tabagismo e sono espresse prevalentemente in pazienti con adenocarcinoma. Terapie sistemiche multiple (chemioterapia e terapia immuno-oncologica) sono state utilizzate come trattamenti di seconda linea di pazienti con NSCLC avanzato o metastatico non squamoso incluso quelli con mutazione BRAF V600E, sulla base di evidenze mediche generate da studi randomizzati. Tra questi trattamenti, la terapia di combinazione che prevede l'associazione del dabrafenib (inibitore di BRAF) e del trametinib (inibitore di MEK) è stata la prima terapia bersaglio in grado di produrre una risposta elevata e durevole in pazienti con NSCLC metastatico con mutazione BRAF V600E. In uno studio di fase 2, multicentrico, non-randomizzato, condotto su 57 pazienti con NSCLC metastatico con mutazione BRAF V600E che erano stati trattati con dabrafenib in associazione con trametinib in seconda-linea, il 63.2% otteneva una risposta totale con una mediana di sopravvivenza libera da progressione (PFS) pari a 9.7 mesi. Non è stato possibile realizzare, uno studio clinico randomizzato controllato su pazienti con NSCLC con mutazione BRAF V600E a causa della rarità della mutazione di BRAF V600E. In assenza di studi controllati randomizzati, sono stati utilizzati confronti indiretti per raffrontare trattamenti tra trials randomizzati separati ma con un braccio di confronto comune. Tali comparazioni indirette possono includere controlli storici e meta-analisi "a rete" (network meta-analysis, NMA).

Scopo di questo studio è stato quello di valutare l'efficacia clinica comparativa tra i trattamenti farmacologici disponibili per il NSCLC, incluso l'associazione di dabrafenib e trametinib in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) non squamoso precedentemente trattato o metastatico.

E' stata condotta una ricerca sistematica della letteratura il 16 giugno 2016 in EMBASE, Medline e nel registro centrale degli studi clinici controllati Cochrane, per identificare gli studi clinici eseguiti aventi come obiettivo il trattamento di NSCLC avanzato o metastatico. La revisione della letteratura avveniva secondo le linee guida per le revisioni sistematiche e le meta-analisi (PRISMA). I trattamenti farmacologici di interesse includevano l'associazione dabrafenib + trametinib, docetaxel, erlotinib, nintedanib + docetaxel, nivolumab, pembrolizumab, pemetrexed, e qualunque cura palliativa. I trials eleggibili dovevano

soddisfare i seguenti criteri: (1) trials clinici che includevano trattamenti di interesse in pazienti adulti (età ≥ 18 anni) con NSCLC precedentemente trattato in stadio avanzato o metastatico (escludendo studi condotti esclusivamente su pazienti con carcinoma a cellule squamose); (2) trattamenti di interesse erano somministrati a dosi approvate dalla FDA; (3) riportavano almeno un outcome di interesse incluso il grado di risposta globale (ORR), il grado di controllo della malattia (DCR), sopravvivenza libera da progressione (PFS), e sopravvivenza globale (OS). Erano esclusi studi clinici a carattere esclusivamente locale o quelli che valutavano trattamenti per pazienti con NSCLC con altri tipi di mutazione [es, anaplastic lymphoma kinase (ALK) e epidermal growth factor receptor (EGFR)]. Questo studio rappresenta un'analisi secondaria di informazioni precedentemente pubblicate. Gli esiti di efficacia di interesse dello studio includevano ORR, DCR, PFS, e OS. L'ORR era definito come la proporzione di pazienti con una migliore risposta completa globale (CR) o parziale (PR) determinata sulla base dei criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi (RECIST) v1.1. Il DCR era definito come la proporzione di pazienti con migliore CR o PR o malattia stabile come determinato da RECIST v1.1. La PFS era definita come il tempo intercorso dal valore basale alla progressione o alla morte per qualunque causa. La OS era definita come il tempo intercorso dal valore basale alla morte per qualunque causa. Il trattamento dabrafenib + trametinib era collegato alla rete di evidenze attraverso una comparazione indiretta aggiustata per l'accoppiamento verso il nivolumab. Dieci studi clinici incontravano i criteri di inclusione del NMA. L'associazione dabrafenib + trametinib, o il pembrolizumab, e il nivolumab erano associati alle maggiori probabilità di ottenere una risposta globale (12.2, 1.2, e 0.7 volte più alte rispettivamente, se paragonate al docetaxel). I valori di DCR stimati erano maggiori per l'associazione dabrafenib + trametinib, nintedanib + docetaxel, e pemetrexed se paragonati ad altri trattamenti. I pazienti trattati con l'associazione dabrafenib + trametinib, nivolumab, e pembrolizumab presentava il minore rischio di progressione della malattia o morte durante il follow-up (72, 61 e 29% rispettivamente, di minor rischio di morte a 6 mesi; 61, 48, e 46% rispettivamente, di minor rischio di morte a 1 anni se paragonato a docetaxel).

Conclusione: In conclusione questo studio ha indicato che nel NSCLC precedentemente trattato o metastatico la combinazione di Dabrafenib e trametinib, o pembrolizumab, o nivolumab erano associate ad una ORR maggiore e con PFS e OS prolungate se paragonate alla chemioterapia.

Riferimento bibliografico: Comparative Efficacy of Treatments for Previously Treated Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: A Network Meta-Analysis
Junlong Li, Medha Sasane, Jing Zhao, Viviana Garcia Horton, Pingkuan Zhang, Marie Louise Ricculli, Zheng-Yi Zhou, James Signorovitch
Adv Ther <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0734-9>

Conflitto di interessi: Questo studio è stato sponsorizzato dalla Novartis. P. Zhang è dipendente e azionista della Novartis. M. Sasane era dipendente della Novartis durante l'esecuzione dello studio ed è attualmente dipendente della Sanofi-Aventis. J. Li, J. Zhao, Garcia Horton, M.L. Ricculli, Z-Y Zhou e J. Signorovitch sono dipendenti della Analysis Group, Inc., che ha ottenuto compensi per consulenza dalla Novartis.

AMALTHEA: studio prospettico, a singolo braccio del gruppo oncologico della cooperativa Ellenica (Hellenic Cooperative Oncology – HeCOG) sulla valutazione dell'efficacia e sicurezza del regime chemioterapico di prima linea FOLFIRI (5-fluorouracile (5-FU), acido folinico ed irinotecan) e aflibercept per sei mesi, seguito dalla terapia di mantenimento con solo aflibercept in pazienti affetti da tumore metastatico del colon-retto

A cura della Dott.ssa Emanuela Salvatorelli

Negli ultimi due decenni, la terapia sistemica per il tumore metastatico del colon-retto (mCRC) ha significativamente migliorato la sopravvivenza dei pazienti. La somministrazione di anticorpi anti-VEGF o proteine di fusione insieme ad altri farmaci citotossici in terapie di prima e di seconda linea, ha portato a risultati clinici statisticamente significativi. Aflibercept, un recettore

solubile per VEGF-A, VEGF-B e PIGF1/2 ha aumentato significativamente il tasso di risposta oggettiva (objective response rate - ORR), la sopravvivenza libera da progressione (progression free survival - PFS) e la sopravvivenza globale (overall survival - OS) in pazienti con mCRC in associazione a terapia di seconda linea con FOLFIRI.

Lo scopo dello studio clinico AMALTHEA è stato la valutazione dell'efficacia clinica e del profilo di tossicità di FOLFIRI + aflibercept per sei mesi come trattamento sistemico di prima linea, in pazienti con adenocarcinoma colon-rettale avanzato, seguito da monoterapia di mantenimento con aflibercept.

A tale scopo, sono stati inclusi 73 pazienti (51 uomini e 22 donne, con un'età media di 64 anni) con mCRC, trattati con dosi standard di FOLFIRI (400 mg/m² acido folico per via endovosa; 180 mg/m² irinotecano per via endovosa; 400 mg/m² 5-fluorouracil [5-FU] in bolo; 2400 mg/m² 5-FU per via endovosa) per un massimo 12 cicli in combinazione con aflibercept (4 mg/kg di peso corporeo per via endovenosa) ogni 2 settimane, seguite da terapia di mantenimento con solo aflibercept. L'endpoint primario è stato la valutazione di PFS a 12 mesi (PFS12), mentre gli endpoints secondari sono stati la OS, la ORR e la tossicità. Dopo un follow-up medio di 24.5 mesi, la PFS12 era pari 21.9% (media di OS 20.9, media di PFS 8.4 mesi). L'ORR è stato del 46.6%, associato in maniera significativa alla presenza di lesioni localizzate nel lato destro, di metastasi sincrone e di un intervallo di tempo libero da recidiva < 12 mesi (odds ratio - OR = 3.00; rispettivamente 2.92 e 3.75, P<0.05). Inoltre, l'infiltrazione linfocitaria correlava con la PFS (hazard ratio - HR = 0.40, P<0.014). In totale, sono stati registrati 600 eventi avversi in 71 pazienti (97.3%), 543 dei quali sono stati segnalati durante il trattamento con FOLFIRI + aflibercept e 57 durante la monoterapia di mantenimento con solo aflibercept. Gli eventi avversi ematologici di grado 3/4 più frequenti sono stati: neutropenia febbrile (4.1%) e neutropenia (17.8%). Gli eventi avversi non ematologici di grado 3/4 più comuni sono stati: ipertensione (26%), diarrea (15%), proteinuria (11%), infezioni (11%) e mucositi orali (8.2%). Non è stato riportato nessun decesso. In totale, 117 eventi hanno portato alla riduzione della dose o all'interruzione del trattamento (111 eventi durante la terapia combinata e 6 durante il mantenimento). La capacità di aflibercept di inibire con maggiore affinità VEGF (100 volte superiore a quella di bevacizumab), gli conferisce un'attività anti-angiogenica più ampia, tanto da essere valutato come terapia di prima linea in combinazione con FOLFIRI e come terapia di mantenimento dopo 6 mesi di FOLFIRI. In un primo studio clinico di fase III VELOUR, 1226 pazienti con mCRC, con progressione di malattia durante o dopo il completamento di terapia di prima linea con oxaliplatino (un terzo con bevacizumab), sono stati randomizzati a ricevere aflibercept 4 mg/kg in combinazione con FOLFIRI o FOLFIRI da solo. Circa il 10% dei pazienti ha manifestato progressione di malattia durante il trattamento o nell'arco dei 6 mesi dal completamento della chemioterapia adiuvante. La OS è stata significativamente maggiore nel gruppo con aflibercept (13.5 mesi) rispetto al placebo (12.06 mesi) (P=0.0032), così anche come la ORR e la PFS, indipendentemente dalla somministrazione di bevacizumab. Questo suggerisce che aflibercept in combinazione con la chemioterapia è efficace anche in un contesto di resistenza tumorale acquisita da inibizione VEGF-A. La percentuale di risposta raggiunta con aflibercept è stata tra le più elevate mai segnalate dopo terapia di seconda linea in pazienti con mCRC ed è stata superiore a quella riportata dopo dosi standard di bevacizumab e ramucirumab. L'attività di aflibercept in pazienti mai trattati è stata precedentemente valutata solo in uno studio di fase 2 (AFFIRM), in cui 236 pazienti sono stati randomizzati a ricevere terapia di prima linea con mFOLFOX6 (oxaliplatino, leucovorin e 5-FU) più aflibercept o mFOLFOX6 da sola. Il PFR12 (endpoint primario) era 25.8% per il braccio aflibercept/mFOLFOX6 e 21.2% per il braccio mFOLFOX6. La PFS mediana era 8.48 mesi per aflibercept/mFOLFOX6 e 8.77 mesi per il braccio mFOLFOX6. Le percentuali di risposta sono state del 49.1% e del 45.9% per i pazienti trattati con e senza aflibercept, rispettivamente. Lo studio AMALTHEA ha dimostrato che l'efficacia del regime FOLFIRI + aflibercept è simile a quella riportata dallo studio AFFIRM, in termini sia di ORR che di PFR12. In entrambi gli studi però i risultati a favore di aflibercept non sono stati superiori rispetto ai valori standard di attività della chemioterapia o della chemioterapia combinata in pazienti con mCRC: ORR > 50%, PFS mediana > 8-10 mesi e PFR12 > 35%. Questo potrebbe indicare che la più ampia inibizione di VEGF da parte di aflibercept non lo renda abbastanza potente, tanto da superare pathways angiogenetici tumorali alternativi, o da essere biologicamente rilevante

come terapia di prima linea. Il profilo di tossicità associato a FOLFIRI + aflibercept riportato dallo studio AMALTHEA, è notevolmente sovrapponibile a quello riportato negli studi VELOUR e AFFERMA. In aggiunta, lo studio AMALTHEA riporta la comparsa di sindrome coronarica acuta, fibrillazione atriale acuta e insufficienza cardiaca, eventi avversi mai riscontrati in precedenza, sebbene in un numero minimo di pazienti. Inoltre, lo studio dimostra la potenziale attività citoreducente di FOLFIRI + aflibercept in pazienti con mCRC mai trattati. Per quanto riguarda la caratterizzazione molecolare di mCRC in relazione all'efficacia di aflibercept, nello studio AMALTHEA, gli autori sono riusciti a confermare il significato prognostico negativo del tumore con BRAF mutato e che 3 pazienti su 4, portatori di BRAF mutato, rispondevano bene alla terapia con aflibercept. Nello studio è riportato che l'infiltrazione linfocitaria correlava positivamente con l'aumento di PFS e gli autori ipotizzano che questo risultato possa essere casuale in relazione alle ridotte dimensioni del campione. Quest'ultimo rappresenta uno dei limiti dello studio insieme all'assenza di randomizzazione a sola chemioterapia e alla scarsa capacità di identificare sottogruppi di pazienti che avrebbero potuto beneficiare della terapia con aflibercept. La maggior parte delle recidive si sono verificate durante la fase di mantenimento; tuttavia, questo studio non permette di speculare se la terapia con FOLFIRI oltre i 6 mesi possa migliorare i risultati, in quanto la durata del trattamento è un punto cruciale per la progressione del tumore al colon, e gli autori non hanno previsto una randomizzazione dei pazienti a controllo con chemioterapia continua. L'identificazione di sottogruppi di pazienti che possano avere maggiori benefici (in relazione a fattori clinico-patologici, profili angiogenici, RAS/RAF status, sottotipi molecolari) sarebbe molto utile per migliorare il rapporto rischio-beneficio di aflibercept.

Lo studio AMALTHEA ha evidenziato che nonostante i risultati in termini di attività non siano superiori a quelli attualmente riscontrati in pazienti con mCRC precedentemente mai trattati, la terapia di prima linea con FOLFIRI + aflibercept risulta efficace e ben tollerata.

Riferimento bibliografico: Pentheroudakis G, Kotoula V, Koliou GA, Karavasilis V, Samantas E, Aravantinos G, Kalogeropoulou L, Souglakos I, Kentepozidis N, Koumakis G, Sgouros J, Zarkavelis G, Efstratiou I, Laschos K, Petraki C, Tikas I, Poulivos C, Voutsina A, Goudopoulou A, Bafaloukos D, Vrettou E, Kalogera-Fountzila A, Pectasides D, Fountzilias G. AMALTHEA: Prospective, Single-Arm Study of the Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) Evaluating Efficacy and Safety of First-Line FOLFIRI +Aflibercept for 6 Months Followed by Aflibercept Maintenance in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2018 Jun 15. pii: S1533-0028(18)30110-5. doi: 10.1016/j.clcc.2018.06.003. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29980490.

Parole chiave: Anti angiogenesis, chemioterapia di prima linea; sopravvivenza globale; sopravvivenza libera da progressione.

Conflitto di interesse: alcuni autori dichiarano di avere conflitti di interesse.

Efficacia e sicurezza di fulvestrant nelle pazienti in post-menopausa affette da cancro della mammella avanzato con recettori ormonali positivi: risultati di una meta-analisi e revisione sistematica

A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

Ogni anno si stima che vi siano 1,68 milioni di nuovi casi di cancro della mammella in tutto il mondo, con circa 400.000 decessi, il che rende tale tumore la principale causa di mortalità cancro-correlata nelle donne. Il rischio di cancro al seno aumenta con l'età, con il più alto numero di casi nelle donne in post-menopausa. Poiché circa l'80% dei tumori della mammella sono noti per essere positivi ai recettori ormonali (per estrogeni e/o progesterone), la terapia endocrina gioca un ruolo importante nella gestione di tali tumori. L'*American Society of Clinical Oncology* raccomanda l'uso degli inibitori dell'aromatasi come terapia endocrina di prima scelta. Tali farmaci inibendo l'aromatasi riducono la produzione di estrogeni del 90% e down-regolano molti geni estrogeno-dipendenti coinvolti nella proliferazione cellulare. Poiché tali inibitori non influenzano la produzione ovarica di estrogeni, le pazienti in pre-menopausa, quando usano gli inibitori dell'aromatasi, devono associare farmaci per la soppressione della

funzione ovarica. Fulvestrant, un analogo (7 α -alchilsulfinil) del 17 β -estradiolo, ha un'affinità di legame dell'89% per l'estradiolo, che è responsabile della degradazione del recettore degli estrogeni e dell'inibizione del segnale degli estrogeni mediato dal recettore. È stato approvato nelle donne in post-menopausa con cancro della mammella avanzato positivo al recettore degli estrogeni e progressione della malattia in seguito a precedente fallimento della terapia endocrina. Di recente, la dose inizialmente approvata (250 mg) è stata cambiata in 500 mg sulla base dei risultati dello studio clinico CONFIRM (*Comparison of Faslodex in Recurrent or Metastatic Breast Cancer trial*).

Poiché precedenti meta-analisi relative al confronto dell'efficacia e della sicurezza di fulvestrant 250 mg con tamoxifene e inibitori dell'aromatasi risalgono al 2010, si è ritenuto necessario aggiornare tali meta-analisi con studi clinici più recenti e relative al fulvestrant 500 mg di recente approvazione. Inoltre, tenuto conto che è già stata dimostrata la superiorità degli inibitori dell'aromatasi, rispetto al tamoxifene, nel trattamento del cancro al seno avanzato positivo al recettore ormonale, esistono, tuttavia, ancora controversie riguardo il confronto tra fulvestrant e inibitori dell'aromatasi.

Alla luce di ciò, è stata condotta una meta-analisi di studi clinici relativi al confronto dell'efficacia clinica e della sicurezza di fulvestrant rispetto agli inibitori dell'aromatasi nelle donne in post-menopausa con carcinoma della mammella avanzato con recettori ormonali positivi (HR⁺).

In database elettronici, come MEDLINE® (PubMed) e EMBASE, sono stati ricercati e selezionati studi clinici di fase II e fase III randomizzati e controllati, che hanno arruolato donne in post-menopausa con cancro della mammella avanzato HR⁺ e che hanno confrontato l'efficacia e la sicurezza di fulvestrant (250 o 500 mg) rispetto ad uno qualsiasi dei 3 inibitori dell'aromatasi (anastrozolo/letrozolo/exemestane). Sono stati selezionati tutti gli articoli pertinenti e pubblicati fino al 31 agosto 2017. Sono stati inclusi gli studi (i) randomizzati e controllati che hanno confrontato fulvestrant (250 o 500 mg) rispetto ad uno qualsiasi dei 3 inibitori dell'aromatasi (anastrozolo/letrozolo/exemestane) in donne in post-menopausa con cancro della mammella avanzato HR⁺; (ii) pubblicati in inglese; (iii) che avevano rappresentato i risultati come Hazard ratio (HR) e intervallo di confidenza (IC) al 95% del tempo di progressione/sopravvivenza libera da progressione e sopravvivenza globale; (iv) che avevano raccolto dati di sicurezza. Per le pubblicazioni sullo stesso studio, è stata selezionata solo la pubblicazione più recente e più completa. Studi clinici a braccio singolo, studi di aumento della dose e studi controllati non randomizzati (case report, recensioni, meta-analisi, ecc.) sono stati esclusi dall'analisi. Sono stati esclusi anche gli articoli che (i) avevano differenti trattamenti in studio e bracci di confronto; (ii) avevano raccolto dati insufficienti per le analisi statistiche; e (iii) riportavano solo dati di sotto-analisi.

L'outcome primario dell'analisi era il tempo di progressione/sopravvivenza libera da progressione con analisi per sottogruppi in base all'età (≥ 65 anni), valore di HR (con/senza positività al recettore degli estrogeni e/o progesterone), metastasi viscerali e malattia valutabile. La sopravvivenza globale e la sicurezza sono stati analizzati come outcome secondari.

L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando STATA 12.0. La potenziale eterogeneità tra gli studi è stata determinata tramite *Cochran's Q-statistic* e *I² statistics*.

Le ricerche elettroniche hanno prodotto un totale di 250 studi dai database selezionati che sono stati ulteriormente sottoposti a screening per escludere duplicati e articoli irrilevanti. Dopo l'iniziale screening, 11 articoli sono stati ulteriormente esaminati, tra cui 4 sono stati considerati non idonei per l'analisi. Sette studi relativi a donne in post-menopausa con cancro al seno avanzato (N=3168) soddisfacevano i criteri di eleggibilità della meta-analisi e sono stati inclusi per l'analisi finale. Tra questi, 5 studi hanno confrontato fulvestrant 250 mg con inibitori dell'aromatasi, mentre i restanti 2 fulvestrant 500 mg con inibitori dell'aromatasi.

A causa della bassa eterogeneità ($I^2=43,4\%$) tra i 7 studi inclusi, è stato utilizzato un modello a effetti fissi per analizzare il tempo di progressione/sopravvivenza libera da progressione. Nella popolazione complessiva, fulvestrant e inibitori dell'aromatasi avevano valori simili per il tempo di progressione/sopravvivenza libera da progressione (HR=0,93; IC95%:0,86-1,01, P=0,102). Gli studi inclusi che hanno confrontato fulvestrant 500 mg con inibitori dell'aromatasi non avevano eterogeneità ($I^2=0,0\%$, P=0,360), in cui fulvestrant 500 mg ha

migliorato significativamente il tempo di progressione/sopravvivenza libera da progressione rispetto agli inibitori dell'aromatasi (HR=0,75, IC95%:0,62-0,91, P=0,003). Un modello a effetti fissi è stato usato per confrontare fulvestrant con inibitori dell'aromatasi a causa della bassa eterogeneità osservata negli studi inclusi per metastasi viscerale ($I^2=0,0\%$; P=0,910), HR⁺ per estrogeni e progesterone ($I^2=40,4\%$; P=0,169), non positività al recettore per estrogeni e/o progesterone ($I^2=39,5\%$; P=0,192), nessuna malattia valutabile ($I^2=0,0\%$; P=0,370), e pazienti di età ≥ 65 anni ($I^2=0,0\%$; P=0,688). Fulvestrant ha mostrato un significativo prolungamento del tempo di progressione/sopravvivenza libera da progressione rispetto agli inibitori dell'aromatasi nei pazienti HR⁺ per estrogeni/progesterone (HR=0,86, IC95%:0,75-0,98, P=0,022) e pazienti di età ≥ 65 anni (HR=,81; IC95%: 0,68-0,96, P=0,014). Tuttavia, gli inibitori dell'aromatasi hanno mostrato un tempo non significativamente più lungo di progressione/sopravvivenza libera da progressione rispetto a fulvestrant in pazienti senza malattia misurabile (HR=1,2, IC95%: 0,90-1,6, P=0,212). Poiché un'eterogeneità elevata è stata riportata tra gli studi nell'analisi per sottogruppi senza metastasi viscerale ($I^2=66,9\%$, P=0,017), con malattia valutabile ($I^2=56,7\%$, P=0,074), <65 anni ($I^2=54,7\%$, P=0,085), è stato utilizzato un modello a effetti casuali. Fulvestrant e inibitori dell'aromatasi hanno mostrato un tempo simile alla progressione/sopravvivenza libera da progressione in pazienti con malattia valutabile (HR=,84, IC95%: 0,68-1,03, P=0,101), senza metastasi viscerale (HR=0,83, IC95%: 0,61-1,12, P=0,215) e di età <65 anni (HR=0,95, IC95%: 0,72-1,26, P=0,744).

Tra i 7 studi inclusi, solo 3 hanno riportato i dati di sopravvivenza complessiva. A causa dell'elevata eterogeneità ($I^2=50,8\%$, P=0,131), è stato usato il modello a effetti casuali. Fulvestrant non ha mostrato una sopravvivenza complessiva statisticamente migliore rispetto agli inibitori dell'aromatasi (HR=0,89; IC95%: 0,70-1,13, P=0,334).

In tutti gli studi inclusi, l'artralgia e le vampate di calore sono stati gli eventi avversi più comunemente segnalati in entrambi i gruppi fulvestrant (n=156) e inibitori dell'aromatasi (n=164). L'anemia è stata l'evento avverso meno segnalato con fulvestrant (n=23) e inibitori dell'aromatasi (n=33) in 3 studi. A causa della bassa eterogeneità, sono stati usati modelli a effetti fissi per confrontare il rischio di vampate di calore, nausea, diarrea, anemia e mialgia tra i due gruppi, che ha mostrato similarità nelle misure di rischio. Il rischio di artralgia, stanchezza e dispnea era simile nei due gruppi, se confrontati usando un modello a effetti casuali.

La presente meta-analisi, condotta in donne in post-menopausa con cancro della mammella avanzato HR+ per gli estrogeni/progesterone, non ha mostrato una risposta superiore di fulvestrant rispetto agli inibitori dell'aromatasi in termini di tempo di progressione/sopravvivenza libera da progressione (HR=0,93, IC95%:0,86-1,01, P=0,102) e sopravvivenza complessiva (HR=0,89; IC95%:0,70-1,13, P=0,334) nella popolazione totale. Tuttavia, fulvestrant 500 mg ha migliorato in maniera significativa il tempo di progressione/sopravvivenza libera da progressione rispetto agli inibitori dell'aromatasi (HR=0,75, IC95%:0,62-0,91, p=0,003), che non era stato osservato per fulvestrant 250 mg vs inibitori dell'aromatasi.

Gli autori hanno, inoltre, evidenziato alcuni punti di forza e limiti della meta-analisi. Rispetto alla precedente, questa meta-analisi ha incluso tutti gli studi più aggiornati in un periodo di 14 anni (2002-2016), relativi al confronto dell'efficacia e della sicurezza di fulvestrant con gli inibitori dell'aromatasi, suggerendo dei cambiamenti nella pratica clinica. Inoltre, questo studio ha incluso analisi per sottogruppi per età, positività ai recettori ormonali per gli estrogeni e progesterone, metastasi viscerale e malattia valutabile, che non erano state precedentemente valutate e che sarebbero di aiuto per una migliore comprensione della popolazione target con risposta favorevole a fulvestrant.

Tra i limiti di tale meta-analisi, vi è innanzitutto l'eterogeneità da moderata a sostanziale negli studi inclusi, specialmente nelle analisi per sottogruppi. In secondo luogo, vi è una migliore accuratezza, dal momento che i dati sono stati ottenuti dalla pubblicazione di studi clinici piuttosto che da dati individuali, mettendo in ombra l'incertezza delle stime.

Infine, gli autori hanno sottolineato che la Food and Drug Administration (FDA) nel 2015 ha approvato l'uso di palbociclib, un inibitore della chinasi 4/6 ciclina-dipendente, insieme a letrozolo per il trattamento di prima linea del carcinoma mammario avanzato. Dati i risultati

della recente sperimentazione di fase III sul miglioramento del tempo di progressione/sopravvivenza libera da progressione con la terapia di associazione fulvestrant 500 mg e palbociclib rispetto a fulvestrant 500 mg da solo, sarebbe necessaria un'analisi comparativa del profilo di efficacia e sicurezza di fulvestrant+palbociclib vs inibitori dell'aromatasi+palbociclib.

Parole chiave: fulvestrant, inibitori dell'aromatasi, cancro della mammella avanzato, recettore ormonale per estrogeni/progesterone, meta-analisi e revisione sistematica

Conflitto di interesse: Nessun conflitto dichiarato.

Riferimento bibliografico: Wang J, Xu B, Wang W, Zhai X, Chen X.

Efficacy and safety of fulvestrant in postmenopausal patients with hormone receptor-positive advanced breast cancer: a systematic literature review and meta-analysis.

Breast Cancer Res Treat. 2018 Jul 4. doi: 10.1007/s10549-018-4867-y. [Epub ahead of print]

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

Asportazione di lipoma, guidata da ultrasuoni ad alta frequenza, mediante iniezione di un dispositivo marcato CE di classe III - risultati empirici

A cura della Dott.ssa Debora Collotta

Considerati neoplasie benigne, i lipomi sono tumori mesenchimali molto comuni, infatti costituiscono il 99 % di tutti i tumori del tessuto adiposo. I siti di localizzazione più comuni comprendono spalle, schiena, area sopra-costale e avambracci. La forma può variare, comunque la caratteristica comune è quella di essere soffici e mobili. Sono in genere indolori, tuttavia, i pazienti si rifiutano di accettarli per motivi estetici. Finora, il trattamento di base dei lipomi ha comportato la loro escissione chirurgica. Tuttavia, molti pazienti rifiutano di accettare la cicatrice postoperatoria, poiché la loro principale motivazione per il trattamento è di migliorare l'aspetto estetico della loro pelle. Pertanto, negli ultimi anni, dopo il successo della lipolisi iniettiva nella riduzione del deposito di grasso locale, sono stati effettuati dei tentativi per impiegare tale metodo nella pratica di rimozione dei lipomi.

Lo scopo del presente studio è stato quello di valutare l'efficacia della rimozione dei lipomi, utilizzando un dispositivo marcato CE di Classe III (Aqualyx™), somministrato per iniezione guidata da ultrasuoni ad alta frequenza.

Il gruppo di studio era composto da 10 donne di età compresa tra 25 e 76 anni (età media 45 anni) con una diagnosi consolidata di lipoma effettuata da un chirurgo o da un dermatologo consulente. Tutti i casi di lipoma arruolati erano stati precedentemente monitorati per un periodo di 1-2 anni. Durante questo periodo, l'ecografia della lesione è stata eseguita in linea con gli attuali standard di valutazione degli ultrasuoni, al fine di determinare l'ecogenicità della lesione e il suo potenziale incapsulamento. Sette pazienti avevano un singolo lipoma, mentre 3 pazienti presentavano più di un lipoma. Un totale di 17 lipomi (1 lipoma singolo in 7 pazienti, 2 pazienti con 3 lipomi ciascuno e 1 paziente con 4 lipomi) sono stati trattati. Tutti i pazienti erano generalmente sani e non avevano alcuna controindicazione per la procedura. Aqualyx™ (Marllor Biomedical, Italia), ovvero una soluzione di iniezione di microgel a base di sale di sodio di acido 3 α -12 α -diidrossi-5 β -colan-24-oico (acido desossicolico), contenente agarosio, tampone, acqua per preparazioni iniettabili e cloruro di sodio è stato usato per l'iniezione. Il produttore ha coniato il termine "intralipoteraia", ovvero la somministrazione del prodotto nel tessuto sottocutaneo utilizzando il numero minimo di iniezioni. Secondo il protocollo di studio adottato, sono state effettuate al massimo 3 iniezioni eseguite a intervalli di 30-40 giorni. Se un lipoma veniva rimosso completamente prima, il trattamento veniva interrotto. Il prodotto era iniettato direttamente nel lipoma utilizzando un ago da 22 G-40 mm e una siringa da 10 mL. Il volume del prodotto iniettato in una singola procedura variava tra 8 ml e 16 ml, a

seconda dalla dimensione dei lipomi. In 3 pazienti con più di un lipoma, AqualyxTM è stato somministrato al massimo a 2 lipomi alla volta. Nessuno dei pazienti ha richiesto l'anestesia locale. Tutti i pazienti inoltre hanno eseguito un'ecografia ad alta frequenza al basale, durante ogni iniezione e alla fine del trattamento. È stato utilizzato un dispositivo a ultrasuoni Philips Epiq 5 con una sonda lineare a 5-18 MHz e impostazioni ad alta frequenza. Tutte le scansioni sono state eseguite nello stesso sito anatomico. L'ecografia ad alta frequenza è stata utilizzata per valutare la dimensione dei lipomi e la loro posizione rispetto al tessuto adiposo. Le scansioni sono state valutate da 2 ricercatori indipendenti, che hanno eseguito la loro analisi qualitativa. Inoltre, è stato utilizzato l'ultrasuono ad alta frequenza per monitorare la procedura. Ogni iniezione era guidata da ultrasuoni al fine di garantire un'accurata gestione del prodotto. Infine, il sistema Fotomedicus (ELFO r, Poland) è stato utilizzato per creare una documentazione fotografica delle lesioni e dei cambiamenti indotti dal trattamento.

Come risultato del trattamento, i lipomi sono significativamente diminuiti nelle dimensioni o sono stati completamente rimossi. Un singolo lipoma richiedeva un numero medio di 1.88 iniezioni. La risposta al trattamento è stata raggiunta in tutti i casi. Una rimozione completa è stata raggiunta nel 70.59% dei lipomi. Il restante 29.41 % dei lipomi non è stato completamente rimosso, ma significativamente ridotto in termini di dimensioni. In particolare 7 lipomi (41.18 %), di dimensioni 1.48 x 1.13 cm al basale (dimensioni medie) sono stati rimossi completamente dopo una singola iniezione; 4 lipomi (23.53 %) misurati 1.94 x 1.27cm al basale hanno richiesto 2 iniezioni; 1 lipoma di 2.58 x 1.98 cm al basale è stato rimosso dopo 3 iniezioni; 5 lipomi (29.41 %) con dimensioni di 2.93 x 1.80 cm al basale sono stati ridotti alla dimensione media di 0.76 x 0.51cm, ma non si sono rimossi completamente dopo 3 iniezioni.. In generale le dimensioni medie di un lipoma al basale erano 2.08 x 1.41 cm e diminuite a 0.22 x 0.15 cm dopo il trattamento. La differenza osservata era statisticamente significativa ($T=0$, $P \leq 0.0005$). L'ecografia eseguita 30-40 giorni dopo la prima iniezione ha mostrato la presenza di liquido in 2 dei lipomi trattati. In un primo caso il liquido è stato completamente assorbito entro 30 giorni in un lipoma di dimensioni 1.29 x 1.11 cm e con il suo assorbimento il lipoma è stato completamente rimosso. In un secondo caso, di un lipoma di dimensioni di 1.83 x 1.51 cm, l'assorbimento del fluido era molto lento e il fluido era ancora presente in un'ecografia eseguita 9 settimane dopo l'iniezione. È stata presa la decisione di drenarla utilizzando una siringa da 20 ml e un ago da 19 G-40 mm. È stata eseguita un'aspirazione guidata da ultrasuoni ad alta frequenza: l'ago è stato inserito nella porzione centrale dello spazio riempito di fluido quindi è stato aspirato e rimosso. Il volume totale dell'aspirato successivamente inviato per l'analisi istologica era di 6ml. Secondo il rapporto di valutazione istologica, il fluido conteneva frammenti di tessuto adiposo con segni di lisi, degenerazione e macrofagi a carico lipidico visibili. La lesione si è ridotta immediatamente dopo il drenaggio e si è risolta completamente nei 14 giorni successivi. Non sono state osservate complicanze gravi. I pazienti hanno riportato dolore lieve e sensazione di pressione. In 11 lipomi (64.70 %), è stato notato un lieve edema subito dopo un'iniezione, che si è risolta entro 1-2 giorni. In 13 lipomi (76.47 %), la pelle era dolorosa da toccare per alcuni giorni dopo l'iniezione.

Tale studio affronta il bisogno insoddisfatto di molti pazienti, ovvero un'opzione alternativa di trattamento dei lipomi. Inizialmente, la liposuzione è stata proposta come alternativa alla chirurgia convenzionale. Il metodo si è rivelato utile nella rimozione di lipomi di dimensioni superiori a 4cm e per diversi lipomi situati uno accanto all'altro, soprattutto perché eseguibile con successo utilizzando un singolo sito di incannulazione, riducendo significativamente il numero di cicatrici. Non era molto efficiente, tuttavia, nel rimuovere piccoli lipomi, quindi il metodo aveva bisogno di essere approfondito. Sono stati impiegati Lipostabil a base di fosfatidilcolina (PC) e sodio desossicolato (DC) efficaci, ma con gravi complicazioni avverse, come necrosi e ascessi. L'unico prodotto per la riduzione dei depositi adiposi locali, contrassegnato e approvato da EMA come dispositivo medico di classe III è AqualyxTM, utilizzato per la presente ricerca. Si tratta di una soluzione contenente principalmente DC e agarosio, indicato, come riportato nell'opuscolo informativo, per il trattamento dell'ipertrofia e iperplasia sottocutanea, nonché della lipodistrofia in individui HIV positivi. Il distributore ufficiale di AqualyxTM in Polonia menziona i lipomi come una delle indicazioni del prodotto. AqualyxTM sembra più efficace dell'iniezione di lipomi con DC in diverse concentrazioni e inoltre come trattamento autonomo sembra più efficace nella rimozione del lipoma rispetto al PC. Il presente studio. Nonostante le piccole dimensioni in termini di campioni, metodologia e

condizioni di trattamento fornisce un'indicazione in più, ovvero che anche la dimensione di un lipoma è un fattore che contribuisce al trattamento: più piccolo è il tumore, più facile è stato rimuoverlo. La procedura utilizza un ago lungo inserito nel grasso sottocutaneo; l'ago viene quindi reintrodotto e inoltrato in un'altra direzione in modo da amministrare il prodotto senza necessità di reiniettare. La tecnica è stata leggermente modificata per essere adatta ai lipomi, poiché lo scopo era quello di introdurre l'ago nella porzione centrale della lesione, dove veniva somministrata la prima dose del prodotto. L'ago è stato quindi spostato all'interno del lipoma e la successiva dose da 0.5-2.0 ml del prodotto è stata rilasciata dalla siringa. Il passaggio è stato ripetuto fino a quando non è stato iniettato l'intero lipoma. Gli ultrasuoni ad alta frequenza si sono rivelati molto utili in questa fase. Grazie alla sonda da 18 MHz, è stato possibile monitorare un'intera procedura, assicurando una corretta introduzione dell'ago e la somministrazione del prodotto. Ciò ha contribuito a minimizzare il rischio di complicazioni associate alla somministrazione del prodotto in un'altra struttura. Altri autori hanno valutato l'efficacia del trattamento sulla base della documentazione fotografica e delle misurazioni della circonferenza del corpo, anche se non è possibile determinare l'efficacia del trattamento, proprio per il limitato numero di casi studio inclusi.

La lipoterapia AqualyxTM si è rivelato essere un efficace trattamento non invasivo per la rimozione di lipomi. Si raccomanda la procedura guidata con ultrasuoni ad alta frequenza, in quanto tecnica appropriata che consente di monitorare i cambiamenti indotti dal trattamento e ridurre al minimo il rischio di eventi avversi o complicanze. Considerando un costo relativamente basso del prodotto, la semplicità della procedura e l'efficacia nella rimozione, AqualyxTM può offrire una buona alternativa nel trattamento dei lipomi. Tuttavia il basso numero di studi pubblicati su tale trattamento e il piccolo numero di pazienti e lipomi nel presente studio, fanno sorgere l'esigenza di portare avanti questa ricerca, per reclutare un campione più ampio e valutare l'efficacia del trattamento in un follow-up più lungo.

Parole chiave: lipoma; ultrasuoni ad alta frequenza; lipolisi iniettiva.

Conflitto d'interesse: nessuno dichiarato

Riferimento bibliografico:

Mloseket RK. et al. Lipoma removal using a high-frequency ultrasound-guided injection of a Class III CE-marked device—Empirical findings. *J Cosmet Dermatol.* 2018 Jul 19. doi: 10.1111/jocd.12681. [Epub ahead of print].

Il trattamento dei disturbi dello spettro autistico con meccanismo di neurofeedback uditivo: uno studio clinico randomizzato controllato con placebo sul dispositivo *Mente Autism*

A cura della Dott.ssa Maria Cecilia Giron

I disturbi dello spettro autistico (ASD) colpiscono circa l'1 % dei bambini in comunità e persistono per tutto il corso della vita di un individuo, così da rendere auspicabile l'identificazione di ASD ed il relativo trattamento fin dall'infanzia per ridurre la progressione e la gravità. I trattamenti biomedici e le terapie neurofarmacologiche per ASD sono un utile supporto ma spesso sono associati a rischi e ad effetti collaterali. Di conseguenza, i genitori e gli specialisti sono alla ricerca di rimedi innovativi, quali l'uso di cure mediche complementari ed alternative (CAM), come ad esempio l'impiego di integratori alimentari, stili di vita atti a ridurre l'esposizione a tossine ambientali e l'utilizzo di biofeedback (o retroazione biologica, BFB). Fra questi, il neurofeedback (NFB) sembra essere un approccio efficace non invasivo di BFB in grado di aumentare la neuroregolazione e la funzione metabolica negli ASD col risultato di indurre anche modifiche comportamentali. Il *Mente Autism* (AAT Medical, Malta) è un dispositivo portatile di NFB, costituito da un paio di cuffie auricolari, una fascia da posizionare sulla testa munita di cinque sensori per elettroencefalogramma (EEG), un software di registrazione ed un cloud. Questo dispositivo è disegnato per leggere l'attività EEG di bambini con ASD e fornire una terapia domiciliare al fine di promuovere uno stato di rilassamento e di

impegno collaborativo al trattamento da parte del paziente. Il Mente Autism, attraverso i cinque sensori sulla testa, registra le onde (Alpha, Beta e Delta) emesse dal cervello del bambino come un EEG, le interpreta e le elabora, convertendole in battiti binaurali su misura che vengono riprodotti nel bambino tramite gli auricolari, fornendo così un training di NFB in tempo reale. Il protocollo di NFB prodotto dal dispositivo ha lo scopo di migliorare le anomalie del tracciato EEG associate ad ASD che sono caratterizzate da eccessiva potenza a livello delle bande a bassa (delta e teta) ed alta (beta) frequenza e da ridotta potenza nelle bande a media frequenza (alfa). Alla fine della sessione di trattamento con Mente Autism, i dati registrati sono spediti ad un sistema cloud dove vengono immagazzinati e visibili al personale sanitario.

Scopo del presente studio è stato valutare l'efficacia del dispositivo Mente Autism nel trattamento dell'ASD con uno studio clinico randomizzato controllato con placebo.

Questo studio è stato condotto presso il *Neurology, Plasticity Brain Center* (Orlando, FL, USA) ed ha coinvolto ricercatori di diversi centri in USA, Gran Bretagna ed Emirati Arabi. Il protocollo sperimentale ha incluso due valutazioni, la prima (PRE) al momento dell'arruolamento dei pazienti e la seconda (POST) dopo la conclusione del periodo di trattamento di 12 settimane di terapia domiciliare (*home-based*) di NFB. Tali valutazioni hanno compreso l'analisi di EEG, la posturografia computerizzata dinamica col *modified Clinical Test of Sensory Integration in Balance* (mCTSIB) e diversi questionari ASD [quali l'*Autism Treatment Evaluation Checklist* (ATEC), il *Social Responsiveness Scale-Second Edition* (SRS-2), il *Behavior Rating Inventory of Executive Function* (BRIEF), l'*Autism Behavior Checklist* (ABC) e il *Questions About Behavioral Function* (QABF)]. I soggetti sono stati randomizzati ed assegnati a due gruppi: l'attivo (ACTIVE, ricevente terapia col dispositivo Mente Autism) ed il controllo (CONTROL, ricevente un apparecchio identico a Mente Autism (placebo) in grado di generare battiti binaurali casuali e non basati sull'andamento dell'EEG registrato dal dispositivo). I criteri di inclusione sono stati: età compresa fra 2-18 anni; precedente diagnosi di ASD; profilo neurale (alte onde delta/alte onde teta e o beta) associato a sindrome autistica confermato da valutazione qEEG; disponibilità di connessione internet a domicilio; disponibilità ad effettuare la visita PRE e quella POST dopo 12 settimane di terapia domiciliare con Mente Autism e a sostenere le spese correlate alle visite mediche. Sono stati esclusi pazienti con precedenti problemi di sordità o sindrome di Rett. Nessun soggetto sano di controllo è stato arruolato nello studio.

Gli spettri EEG sono stati raccolti analizzati nelle valutazioni PRE e POST con l'uso del BrainMaster Discovery 20 channel EEG (BrainMaster Technologies; Bedford, Ohio) e del NeuroGuide EEG e qEEG analysis system software (Applied Neuroscience, Inc., Largo, FL).

Dei 727 soggetti considerati eleggibili per lo studio, sono stati esclusi 644 pazienti (113 non rientravano nei criteri di inclusione; 266 hanno rifiutato di partecipare, 265 non sono stati scelti nella procedura di randomizzazione). Gli 84 individui sono stati randomizzati in due gruppi ma un soggetto non ha partecipato alla valutazione PRE, determinando la formazione di un gruppo ACTIVE e di un gruppo CONTROL, rispettivamente, costituiti da 41 e 42 pazienti. Degli 83 soggetti che hanno completato la valutazione PRE, solo 34 sono tornati per l'analisi POST dopo 12 settimane. Le ragioni di ritiro dallo studio sono state l'incapacità o la non disponibilità a ritornare per la valutazione post (ACTIVE=22 individui e CONTROL=16 soggetti), l'interruzione del trattamento per problemi associati alla connessione internet o problematiche tecnologiche (ACTIVE=2 individui e CONTROL=9 soggetti), l'incapacità a tollerare la cuffia EEG in testa (ACTIVE=5 individui e CONTROL=5 soggetti) o a mantenersi fermi per 20 secondi nell'analisi di posturografia. Nessun soggetto ha dichiarato di aver problemi nell'impiego di Mente Autism. L'analisi qEEG dei 24 pazienti ha evidenziato che il dispositivo ha migliorato in modo significativo tre bande di frequenza (delta=1-4Hz; beta 12-25Hz; alte beta 25-30Hz). In particolare, la valutazione intra-gruppo PRE e POST effettuata per ogni banda di frequenza (delta, beta e alta beta), ha evidenziato risultati significativi per il gruppo ACTIVE nella riduzione dei valori anormali nello z-score. Non sono state riscontrate differenze significative nell'analisi delle valutazioni PRE e POST di posturografia intra-gruppo ma leggeri miglioramenti intra-gruppo nei soggetti ACTIVE. I genitori dei pazienti del gruppo ACTIVE hanno dichiarato di aver notato un significativo miglioramento nelle capacità comunicative e nell'interazione sociale dei loro figli che è stato confermato dai risultati ottenuti dagli specifici questionari.

In conclusione, questo studio suggerisce che l'uso domiciliare del dispositivo Mente Autism è un innovativo metodo di NFB, facilmente utilizzabile senza recare stress al paziente o ai suoi familiari, con effetti significativamente migliorativi sulla neuroregolazione in bambini con ASD, evidenziati dalle analisi con qEEG, posturografia e specifici questionari. Inoltre, questi risultati sottolineano l'utilità del qEEG nel rilevare eventuali effetti positivi indotti dal NFB in pazienti con ASD.

Parole chiave: disturbi dello spettro autistico, dispositivo Mente Autism, elettroencefalogramma

Conflitto d'interesse: Alcuni autori dichiarano di avere interessi finanziari con Vestibular Technologies, LLC, la ditta che fornisce gli strumenti per le analisi di posturografia.

Riferimento bibliografico:

Carrick FR et al. The Treatment of Autism Spectrum Disorder With Auditory Neurofeedback: A Randomized Placebo Controlled Trial Using the Mente Autism Device. *Front Neurol.* 2018 Jul 5; 9: 537. doi: 10.3389/fneur.2018.00537.

**Valutazione del valore di innovazione dei dispositivi medici e diagnostici:
l'importanza di affermare prestazioni chiare e rilevanti**

A cura della Dott.ssa Raffaella Belvedere

Oggi, lo sviluppo di dispositivi medici e la diagnostica devono essere sostenuti da una chiara visione dei benefici che porteranno ai pazienti, ai servizi sanitari e dove si inseriranno nei percorsi di cura. Questa visione è richiesta fin dai primi stadi di progettazione delle nuove tecnologie le quali devono essere costantemente esaminate consultando coloro che le useranno nella pratica clinica. Senza questo focus su dove e come verranno utilizzate le nuove tecnologie, l'impostazione e gli endpoint degli studi clinici esse non possono essere ottimizzate, inoltre i dispositivi diagnostici potrebbero non riuscire a fornire i benefici e le efficienze che potrebbero altrimenti offrire. Gli autori di questo lavoro hanno deciso di descrivere il sistema sviluppato dall'Istituto nazionale per l'eccellenza della salute e della cura (NICE) per valutare e promuovere l'adozione di nuovi dispositivi diagnostici. Sia la selezione iniziale del processo che la successiva valutazione derivano dalle affermazioni fatte dalle aziende sui benefici dei loro prodotti. Tali affermazioni si basano sull'esame dei vantaggi derivanti dalla nuova tecnologia rispetto alla gestione corrente per i pazienti, per il servizio sanitario (specificatamente includendo le conseguenze sui costi per l'introduzione e l'utilizzo del nuovo dispositivo oggetto di esame) e qualsiasi vantaggio di sostenibilità (ed esempio, riduzione del consumo di energia). In linea con i principi prima elencati, il NICE ha stipulato delle linee guida grazie alle quali è stato possibile elencare i motivi per cui 80 tecnologie nuove su 147 (dunque il 54%) non sono state sostenute. Principalmente i motivi erano addotti alle richieste fatte dalle società produttrici e la prova offerta per supportarle.

Le valutazioni del beneficio per i pazienti e i servizi sanitari sono fondamentali per la decisione del NICE. Spesso però viene dedicata una insufficiente attenzione ai problemi derivanti dall'adozione dei prodotti e i loro vantaggi (o mancanza di vantaggio) nella pratica quotidiana. Questi possono includere l'impostazione in cui offrono di più il beneficio (ad esempio nell'assistenza primaria o secondaria), il massimo gruppo di pazienti appropriato, le misure di outcome più importanti, quale altro eventuale trattamento o modalità diagnostica sono più ampiamente usati. Lo scopo di questo studio è stato quello di esaminare i benefici realizzati per tecnologie notificate al Programma di valutazione delle tecnologie biomediche del NICE durante i suoi primi 6 anni. In particolare, gli autori hanno classificato i tipi di affermazioni comunemente fatte e ha scrutato le prove presentate a sostenere tali affermazioni. L'ulteriore obiettivo è stato quello di focalizzare l'attenzione di coloro che sono coinvolti nello sviluppo, nella ricerca e nel marketing di nuovi prodotti, così come quelli coinvolti nella valutazione della tecnologia sanitaria (HTA).

Lo studio ha preso in esame le 169 tecnologie presentate al comitato tra dicembre 2009 e novembre 2015. Ne ha selezionato 74 (44%) per la valutazione del NICE. In totale, 1260

richieste di indennità sono state considerate dal comitato con una media di 7,5 crediti per tecnologia.

Il meccanismo di analisi e selezione si basa sul fatto che il NICE riceve notifiche sui nuovi dispositivi e tecnologie diagnostiche da aziende (produttori, distributori) e meno comunemente, medici o pazienti, utilizzando un modulo standard. Questo richiede esplicitamente una descrizione della tecnologia e dei relativi vantaggi per i pazienti, il servizio sanitario e la sostenibilità, rispetto a quelli ben definiti "Gestione corrente". Le affermazioni di beneficio, insieme con i riassunti di prove attuali (che possono includere documenti sottoposti a revisione paritaria, abstract di conferenze e altro materiale, incluso quello non pubblicati) sono presentati in una nota informativa vagliata da un comitato consultivo indipendente formato da venticinque membri, tra cui medici, un'infermiera, scienziati, esperti di HTA, "laici" e un regolatore di dispositivi. In questo lavoro sono state incluse le valutazioni per diverse nuove tecnologie, compresi gli studi e le informazioni fornite per sostenerle.

Le richieste per ciascuna tecnologia notificata si sono basate sui titoli di benefici per il paziente, per il servizio sanitario e di sostenibilità. Tra queste rientrano:

Vantaggi del paziente:

- Sicurezza (in particolare meno complicazioni)
- Benefici clinici (ad esempio, più efficaci, durano più a lungo)
- Vantaggio esperienziale (ad esempio, meno tempo in ospedale, meno dolore, meno visite)
- Vantaggio psicologico (ad esempio, risultati immediati, maggiori informazioni)
- Recupero più rapido (ad esempio, attività di reso più veloci e/o lavoro)

Benefici per il sistema sanitario:

- Più breve durata della degenza ospedaliera
- Meno partecipazioni
- Riduzione dei "costi di trattamento" (ad esempio, materiali di consumo, strutture, tempo di trattamento)
- Meno personale
- Abbassare il grado di retribuzione del personale
- Meno trattamento delle complicazioni

Sostenibilità:

- Meno sprechi
- Uso meno diretto del potere
- Meno viaggi

Le rivendicazioni erano suddivise in quelle che si ritenevano essere "di fatto" (ad esempio "Questa tecnologia produce...con...") e quelli che sono stati giudicati aspirazionali (ad esempio "Questa tecnologia potrebbe...possibilmente...").

Sono state ricercate associazioni statisticamente valide tra il numero di consulenti esperti che ritengono che una tecnologia apporti una modifica significativa o completamente originale rispetto allo standard.

Non tutte le richieste hanno risposto modo significativo ai criteri di selezione. Tra questi, la categoria maggiormente presa in considerazione è stata quella che tiene conto dei benefici per i pazienti finalizzata ad un recupero più rapido.

In totale, 702 studi di vario tipo sono stati presentati al comitato. Gli studi associati alle selezioni sono stati quelli di studi di coorte, indagini e analisi dei costi. Quelli che invece non sono stati selezionati sono stati studi pilota, studi non pubblicati ma presentati in fiducia e rivendicazioni di marketing senza prove. Si deduce che la presenza di prove a supporto di qualsiasi valutazione è stata significativamente associata alla selezione. Infatti due tecnologie senza studi a supporto sono state selezionate per la valutazione, ma successivamente sono state respinte nella fase successiva della valutazione. Il numero di esperti che hanno descritto le nuove tecnologie come modifiche significative delle tecnologie esistenti è stato selezionato, semplici a differenza delle descrizioni di novità o modifiche minori. Di contro, il numero totale di esperti che hanno fornito consulenza non è stato significativamente associato con la selezione, né lo è stata la testimonianza di pazienti o gruppi di pazienti.

Sebbene questo studio era partito su un numero ampio e su una vasta gamma di differenti dispositivi medici e di diagnostica, tutti con crediti di vantaggi per i pazienti e il servizio sanitario, meno della metà sono stati selezionati per un'ulteriore valutazione. Le questioni

prese in esame dalla commissione esaminatrice hanno riguardato il comparatore (in genere più costoso del nuovo dispositivo) e la pratica clinica. Un altro importante limite è stato rappresentato dal cosiddetto "posto nel percorso assistenziale", concetto fondamentale forse più floridamente dimostrato per alcuni test diagnostici, che potrebbero avere un ruolo in cure primarie o secondarie. Non di rado le aziende scelgono di concentrarsi a caso su uno di questi, mentre gli esperti clinici e il comitato vede una proposta di valore più persuasiva per l'uno o per l'altro. Le affermazioni sul beneficio apportato per le tecnologie hanno dato un'idea nella visione ristretta di alcune aziende del potenziale valore dei loro prodotti.

Per massimizzare i dati disponibili, il programma del NICE appare pronto per essere preso in considerazione in una gamma molto ampia di tipi di prove.

Per quanto riguarda i tipi di studi e la loro influenza sulla selezione, studi randomizzati controllati non sono stati associati ad una maggiore probabilità di selezione, sulla base di analisi statistiche. Gli studi di coorte e i sondaggi sono stati selezionati probabilmente per il fatto che questi sono modi comuni in cui i dispositivi sono studiati: sono relativamente metodi di ricerca poco costosi e possono accumulare informazioni da un numero considerevole di pazienti abbastanza rapidamente. Gli studi osservazionali possono riguardare fattori come l'efficacia a lungo termine e l'uso delle risorse in modi che sono oltre il normale ambito di studi randomizzati e controllati. I concetti di novità e di promessa influenzano la selezione.

Ottenere tecnologie nuove, intelligenti e utili l'assistenza sanitaria più rapidamente è l'obiettivo fondante del Programma di valutazione delle tecnologie mediche del NICE. Il concetto di promessa è invece più difficile da studiare, in quanto tecnologie con "plausibili promesse" possono essere selezionate anche quando le prove su di loro sono limitate. Inaspettatamente, i risultati di questo lavoro hanno dimostrato che le dichiarazioni di aspirazione basate sulla plausibilità di una tecnologia potrebbero specificare i benefici. Quindi il comitato ha considerato selezionabili non solo le tecnologie "di fatto" ma anche quelle aspirazionali interpretandole come promessa plausibile.

Questo lavoro trova ampio spazio dal momento che i servizi sanitari in tutto il mondo sono sotto pressione finanziaria e hanno bisogno di nuove tecnologie che aumentino l'efficienza e che riducano costi, oltre a migliorare i risultati per i pazienti. Pertanto, è necessaria una buona introduzione delle tecnologie da un'attenta considerazione di quali vantaggi offriranno ai pazienti, al servizio sanitario e all'ambiente.

I punti deboli di questo studio includono il potenziale pregiudizio, perché il comitato del NICE è composto da membri spesso coinvolti in quegli stessi studi oggetto di esame. Questo studio ha mostrato il tipo di affermazioni e le prove di supporto associate ad un esito positivo quando le tecnologie mediche sono esaminate da una commissione dedicata per identificare quelli con probabili benefici reali per i pazienti e per servizi sanitari. Infatti, se questi sono ben pianificati sono sufficienti a sostenere tecnologie nuove.

Parole chiave: tecnologia biomedica, studi di valutazione, dispositivi medici.

Conflitto d'interesse: nell'articolo non è citato un eventuale conflitto di interessi. Inoltre gli autori specificano che per questo lavoro non è stato percepito alcun finanziamento da agenzie commerciali o *no-profit*.

Riferimento bibliografico:

Campbell B, et al. Assessing the value of innovative medical devices and diagnostics: the importance of clear and relevant claims of benefit. *Int J Technol Assess Health Care*. 2018 Jul 20:1-6. doi: 10.1017/S0266462318000466.

SIF FARMACI IN EVIDENZA

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

http://www.sifweb.org/info_farmaci

Direttore responsabile	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Vice-Direttore	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
Coordinatori	Prof.ssa Annalisa Capuano (II Università di Napoli), Dott.ssa Ariana Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott. Andrea Ballerini (Università di Milano) Dott.ssa Raffaella Belvedere (Università di Salerno) Dott.ssa Ilaria Campesi (Università di Sassari) Dott.ssa Debora Collotta (Università di Torino) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Università della Campania) Prof. Luca Gallelli (Università di Catanzaro) Dott.ssa Cecilia Giron (Università di Padova) Prof.ssa Angela Ianaro (Università "Federico II" di Napoli) Dott.ssa Emanuela Salvatorelli (Univ. Campus Bio-Medico Roma) Dott.ssa Liberata Sportiello (Università della Campania)

Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF**Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"**Contatti: webmaster@sifweb.org**Sostieni la Società Italiana di Farmacologia**

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

DISCLAIMER – Leggere attentamente

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

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet www.sifweb.org informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione. In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte

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

RICEZIONE NEWSLETTER

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 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 con oggetto: CANCELLA.
