



**Newsletter numero 258 del 01.07.2019**

**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

- Carico trombotico ed emorragico nelle donne: problemi legati al genere nella risposta alle terapie antitrombotiche.
- Ruolo delle banche dati sanitarie e dei registri italiani per la sorveglianza dei farmaci orfani nella reale pratica clinica
- Efficacia degli anti-TNF alfa biosimilari nel trattamento della psoriasi - evidenze dalla pratica clinica
- Determinanti della negoziazione dei prezzi dei nuovi farmaci. L'esperienza dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)
- E' realmente innocuo l'uso di prodotti naturali durante la gravidanza e l'allattamento?
- Switch terapeutico da onabotulinumtoxin-A to abobotulinumtoxin-A nel trattamento della spasticità in bambini con paralisi cerebrale infantile: valutazione retrospettiva di sicurezza ed efficacia

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

- Rimozione non pianificata di dispositivi medici nelle unità di terapia intensiva in Inghilterra nord-occidentale tra il 2011 e il 2016.
- La compressione pneumatica intermittente additiva per la tromboprofilassi venosa

**Carico trombotico ed emorragico nelle donne: problemi legati al genere nella risposta alle terapie antitrombotiche***A cura della Dott.ssa Concetta Rafaniello*

Il rischio di trombotico ed emorragico sembra essere influenzato dal genere anche se i meccanismi fisiopatologici alla base di tale evidenza non sono ancora del tutto chiari e coinvolgono molteplici fattori. Le donne, infatti, sono soggette a maggiori fluttuazioni dell'attività protrombinica, correlate a condizioni fisiologiche, quali ciclo mestruale, gravidanza e menopausa, all'utilizzo di farmaci, come i contraccettivi orali e la terapia ormonale sostitutiva nonché ad alcune condizioni patologiche. È stato, inoltre, ipotizzato, che le differenze di genere nella funzione piastrinica siano dovute ad un'azione diretta di estrogeni, progesterone ed androgeni sulle piastrine e ad un effetto indiretto degli ormoni sessuali sulle piastrine. In particolare, gli ormoni promuovono la produzione di prostaciclina, migliorano la biodisponibilità dell'ossido nitrico e riducono direttamente l'aggregazione piastrinica. Da notare che una reattività piastrinica inferiore nelle donne in pre-menopausa è stata correlata alla presenza di recettori estrogenici sulla superficie piastrinica. Durante il periodo post-menopausale, fattori genetici e ambientali (compresi dieta, abitudine al fumo, ridotto esercizio fisico, un basso grado stato infiammatorio) modulano "negativamente" l'espressione delle proteine coinvolte nel processo emostatico, che comportano cambiamenti nel sistema emostatico a diversi livelli (endotelio vascolare, attività piastrinica, coagulazione del sangue, fibrinolisi). Un fattore significativo nelle alterazioni dell'emostasi, associate sia alla gravidanza che all'uso combinato di contraccettivi orali, è la resistenza acquisita all'azione della proteina C attivata. Inoltre, sono state evidenziate variazioni cicliche del fattore von Willebrand (VWF), fibrinogeno e del fattore VII attivato in donne sane durante il normale ciclo mestruale. La gravidanza è uno stato procoagulante, volto a prevenire il sanguinamento al momento del parto o aborto spontaneo, con un progressivo aumento dei livelli dei fattori VII, VIII, IX, X, e XII, fibrinogeno e VWF nonché una riduzione dei livelli o dell'attività dei fattori anticoagulanti (proteina S e C) o una diminuzione della fibrinolisi endogena, in particolare a causa dell'aumento dell'inibitore dell'attivatore plasminogeno (PAI) tipo 1 e 2, prodotto dalla placenta, e una maggiore resistenza alla proteina C attivata. Questo stato protrombotico, che può predisporre ad eventi trombotici, è stato evidenziato nelle donne fino all'ottava settimana dopo il parto. Rispetto agli uomini, le donne presentano un rischio più elevato del 43% di complicazioni emorragiche durante il ricovero ospedaliero per sindromi coronariche acute (ACS) o interventi coronarici percutanei, indipendentemente dall'età. Il rischio emorragico sembra essere correlato all'inadeguato dosaggio degli agenti antitrombotici, a causa del peso mediamente inferiore delle donne rispetto agli uomini.

Questa review è stata condotta al fine di analizzare le differenze di genere nella risposta alle terapie antitrombotiche nelle diverse condizioni cliniche che ne prevedono l'utilizzo.

Per tale ragione sono state analizzate le evidenze scientifiche presenti nella letteratura scientifica partendo dal 1 dicembre 2018, utilizzando Medline (tramite PUBMED), il Cochrane Central Register of Controlled Trials (tramite Wiley) e Clinicaltrials.gov. Gli studi selezionati sono relativi all'impatto epidemiologico delle malattie cardiovascolari, al rischio di trombosi ed emorragie nelle donne, alla differenza di funzionalità piastrinica, ai modelli coagulativi in base al sesso, ai dati di genere sulle terapie antitrombotiche nella prevenzione cardiovascolare primaria e secondaria in vari contesti clinici e all'uso di vari farmaci antitrombotici in gravidanza. Pertanto, sono stati inclusi tutti gli studi clinici randomizzati, studi prospettici e retrospettivi e meta-analisi, cercati con i seguenti termini: 'donne', 'sesso', 'funzione piastrinica', 'coagulazione', 'terapia antiplastrinica', 'malattie cardiovascolari', 'prevenzione cardiovascolare', 'miocardiopatia', 'anticoagulanti orali non-vitamina K', 'anticoagulanti orali diretti', 'sanguinamento', 'fibrillazione atriale', 'ICT', 'tromboembolia venosa' e 'gravidanza'. Dai risultati emersi da studi osservazionali è emersa una maggiore prevalenza di eventi correlati alla malattia coronarica (CAD) negli uomini rispetto alle donne fino ai 79 anni d'età, mentre al di sopra degli 80 anni si nota un'inversione di tendenza, con maggiore incidenza nel genere femminile. Inoltre, negli ultimi 10 anni è stato evidenziato un andamento temporale crescente di incidenza di infarto del miocardio (IM) nelle donne con età compresa tra 35 e 54 anni, a causa dell'aumento dell'abitudine al fumo, del diabete e dell'ipertensione oltre che a

cambiamenti associati alla menopausa, mentre gli uomini appartenenti alla stessa fascia d'età mostrano un andamento decrescente. Un altro quadro clinico rilevante è l'ictus: nelle donne di età superiore ai 75 anni l'ictus è più diffuso rispetto alla CAD mentre le donne di età compresa tra 45 e 54 anni hanno più del doppio della probabilità di manifestare l'evento ischemico rispetto agli uomini, in quanto esse hanno un'aspettativa di vita più lunga. L'insorgenza di ictus ischemico è favorita, nelle donne in menopausa, dalla terapia ormonale sostitutiva. Infine, è importante sottolineare che le donne hanno un esito clinico peggiore dopo un ictus rispetto agli uomini, con una sopravvivenza inferiore e un maggiore sviluppo di disabilità, depressione e demenza.

I farmaci antiaggreganti e anticoagulanti sono di fondamentale importanza nella prevenzione cardiovascolare, sia primaria che secondaria.

L'uso di aspirina sembra essere associato ad una significativa riduzione del rischio di ictus (17%) nelle donne, rispetto agli uomini, soprattutto con età media di 65 anni, anche se predispone ad un maggior rischio di emorragie gastrointestinali. Inoltre, il tasso di incidenza complessiva dei principali eventi cardiovascolari sembra essere inferiore negli uomini rispetto alle donne. Tale discrepanza appare correlata non solo a cambiamenti nell'attività piastrinica, ma anche nell'alterazione del metabolismo dell'aspirina e/o aspirino-resistenza più diffusi nel genere femminile rispetto al maschile. Tuttavia, i dati sulla differenza di genere nell'utilizzo dell'aspirina nella prevenzione cardiovascolare sono contrastanti.

Alcune situazioni fisiologiche e cliniche, come la menopausa o l'insorgenza di cancro al seno, richiedono particolare attenzione per l'utilizzo dell'aspirina nelle donne per la prevenzione primaria di eventi cardiovascolari. La maggiore incidenza di malattie cardiovascolari nelle donne in post-menopausa rispetto alle donne in epoca pre-menopausale è stata correlata a un abbassamento dei livelli di estrogeni, nonostante i risultati degli studi sugli effetti cardiovascolari della terapia ormonale sostitutiva siano discordanti a causa del tipo di estrogeni e/o la tempistica della terapia ormonale sostitutiva. L'aspirina potrebbe ridurre l'aumento del rischio trombotico della terapia ormonale sostitutiva di donne in post-menopausa.

Il cancro al seno è la forma tumorale più comune nelle donne a livello mondiale e la radioterapia eseguita nella fase iniziale riduce il rischio di recidiva e di morte prematura. È stata descritta una relazione lineare tra le dosi di radiazioni e futuri eventi cardiovascolari, in particolare per le donne con preesistenti fattori di rischio cardiovascolari. Pertanto, le donne con cancro al seno dovrebbero ottimizzare il loro profilo di fattori di rischio cardiovascolare, e l'uso preventivo di acido acetilsalicilico potrebbe quindi essere raccomandato nelle donne sottoposte a radioterapia. Differenze di genere in termini di efficacia e sicurezza nella prevenzione cardiovascolare secondaria con aspirina non sembrano essere invece significative, sebbene l'utilizzo di tale farmaco nella prevenzione secondaria dell'ictus sembra ridurre del 15% il rischio relativo di eventi cerebrovascolari futuri, senza differenze tra i generi.

Il rischio di eventi cardiovascolari risulta invece più elevato nelle donne rispetto agli uomini quando l'aspirina è somministrata contemporaneamente al clopidogrel, i quali sembrano trarre maggior beneficio dalla co-somministrazione. In entrambi i sessi, la somministrazione contemporanea dei farmaci aumenta il rischio di emorragie gravi rispetto alla somministrazione di aspirina in monoterapia. Invece, non emergono sostanziali differenze di efficacia tra clopidogrel da solo o in combinazione con aspirina nella prevenzione secondaria dell'ictus.

L'efficacia in co-somministrazione di prasugrel, invece, non sembra associata a differenze di genere, anche se gli uomini sembrano associati ad una diminuzione di eventi cardiovascolari a distanza di 15 mesi dall'inizio della terapia rispetto alle donne. Inoltre, il sesso femminile è a maggior rischio di complicazioni emorragiche.

Nessuna differenza di genere è stata inoltre evidenziata per il ticagrelor in co-trattamento con aspirina, salvo che per un maggior rischio emorragico nelle pazienti durante interventi coronarici percutanei rispetto agli uomini.

Il rivaroxaban, inibitore del fattore Xa, mostra una significativa riduzione del rischio di eventi cardiovascolari rispetto alla doppia terapia antiplastrinica in pazienti con sindrome coronarica acuta, con risultati simili negli uomini rispetto alle donne e aumento del rischio di sanguinamento con l'uso dei rivaroxaban in entrambi i generi. Inoltre, il rivaroxaban, quando somministrato in aggiunta all'aspirina in pazienti con malattia coronarica stabile o malattia periferica aterosclerotica, sembra ridurre l'incidenza di eventi ischemici rispetto all'aspirina in monoterapia, indipendentemente dal sesso e con un aumento del sanguinamento in entrambi i sessi in trattamento con rivaroxaban.

La ticlopidina (250 mg due volte al giorno) mostra, invece, un'incidenza ridotta del 25% di eventi cardiovascolari rispetto al placebo in pazienti con un recente ictus ischemico, e tale beneficio è stato osservato indipendentemente dal sesso. Rispetto all'aspirina per la prevenzione della recidiva dell'ictus, la ticlopidina sembra avere tassi di eventi inferiori a 3 anni in entrambi i sessi, ma con una maggiore incidenza di effetti indesiderati, inclusi neutropenia, eruzioni cutanee e diarrea.

Nei pazienti con ictus, è stata valutata la combinazione di dipiridamolo (400 mg al giorno) e aspirina a basse dosi (50 mg al giorno) rispetto all'aspirina a basso dosaggio da sola (50 mg al giorno) e all'aspirina a dose più alta in monoterapia (50-325 mg al giorno). Il trattamento di associazione ha ridotto significativamente i tassi sia di ictus che di eventi cardiaci/cerebrali. Non è stata riscontrata alcuna associazione significativa in base al sesso, anche se nelle donne è stata osservata una tendenza verso un livello più basso di benessere con la terapia combinata. L'insorgenza di mal di testa e i sintomi gastrointestinali rappresentano una limitazione importante per l'uso di questo farmaco nella pratica clinica in quanto rappresentano la causa principale dell'interruzione del trattamento. Infine, il cilostazol, un inibitore della fosfodiesterasi, è stato associato a tassi di ictus secondario inferiori rispetto al placebo, specialmente nei pazienti con infarto lacunare, e questo suggerisce un beneficio nella malattia dei piccoli vasi. Rispetto all'aspirina, il cilostazol riduce significativamente il rischio di eventi vascolari e ictus emorragico, ma al prezzo di una maggiore incidenza di effetti indesiderati.

L'efficacia clinica degli anticoagulanti orali, come gli antagonisti della vitamina K (VKAs) e i nuovi anticoagulanti orali (NOACs) non-vitamina K antagonisti, è stata stabilita da studi clinici ben definiti ma le differenze di genere nei fattori di rischio per tromboembolia e trattamento anticoagulante sugli esiti in pazienti con queste condizioni cliniche non sono pienamente definiti. Uno degli impieghi principali degli anticoagulanti orali è la fibrillazione atriale (AF), che rappresenta un fattore di rischio indipendente per l'ictus. La valutazione dei fattori di rischio dell'ictus nel tempo è fondamentale per ottimizzare la terapia antitrombotica in pazienti con AF e le attuali linee guida raccomandano di valutare il rischio di ictus in pazienti AF sulla base dello schema di stratificazione del rischio, **attualmente il sistema del punteggio CHA2DS2-vasc**. Questo schema, riconosce, fra gli altri, il genere femminile come fattore di rischio, in quanto indipendentemente aumenta il rischio di ictus nella fibrillazione atriale, in particolare in donne anziane, anche se non sembra aumentare il rischio di ictus in pazienti senza altri fattori, come età superiore ai 65 anni e/o "sola fibrillazione atriale". Per tale ragione, le pazienti di sesso femminile con il solo fattore di rischio (ancora un punteggio CHA2DS2-vasc di 1) non avrebbero bisogno di terapia antitrombotica, così come pazienti senza fattori di rischio per l'ictus clinico, mentre i pazienti con più fattori di rischio (ad es. CHA2DS2-vasc score 1 o per gli uomini, e 2 per le donne) sono suscettibili di benefici da anticoagulanti orali.

Inoltre, la prognosi delle donne con AF differisce nettamente da quella degli uomini, con un rischio più elevato per il genere femminile di eventi avversi, come ictus e morte. In studi prospettici di coorte, l'uso di terapie anticoagulanti per la prevenzione dell'ictus non ha dato risultati diversi in base al genere, sebbene le donne avessero un'età media ed una prevalenza di co-morbilità più elevata. Tuttavia, da alcune evidenze, le pazienti con AF a rischio di ictus hanno ricevuto con minore frequenza anticoagulanti orali e aspirina rispetto ai maschi. Recentemente, è stato evidenziato che l'uso di anticoagulanti ha ridotto significativamente il rischio annuale di ictus/embolia sistemica in misura maggiore negli uomini rispetto alle donne (HR 0,77; 95% CI 0,57-1,03 nelle donne; HR 0,45, 95% CI 0,33-0,61 negli uomini). Il minore impatto del trattamento anticoagulante sulla frequenza dell'ictus nelle donne è stato attribuito ad un più scarso controllo anticoagulante se trattato con antagonisti della vitamina K. Ciò è stato in parte spiegato da una minore aderenza alla terapia e/o da un'età più elevata e/o dall'uso di dosi più basse nelle donne rispetto agli uomini. Inoltre, il maggiore rischio di sanguinamento negli uomini osservato in alcuni studi può essere spiegato con il trattamento antitrombotico più aggressivo negli uomini rispetto alle donne e da sottili differenze nei modelli di prescrizione per sesso, compresa una più frequente terapia di combinazione anticoagulante e antiplastrinica. Relativamente ai NOAC, non è stata osservata nessuna sostanziale differenza di efficacia e sicurezza di tali farmaci in base al genere e i dati sono contrastanti. In ogni caso, i NOAC risultano essere più sicuri ed efficaci rispetto al warfarin, il quale è associato ad un rischio più elevato di eventi cerebrovascolari e di embolia sistemica. Inoltre, l'uso di dabigatran nel genere femminile è associato a un minor rischio di sanguinamento rispetto al maschile, in cui la dose è generalmente inferiore. Un'altra condizione che richiede l'uso di farmaci

anticoagulanti è la tromboembolia venosa (TEV), un disturbo potenzialmente fatale con incidenza annuale stimata dello 0,1% nelle popolazioni caucasiche. Circa un terzo dei pazienti con TEV sintomatica manifesta embolia polmonare (PE), mentre due terzi manifestano solamente trombosi venosa profonda (TVP). Nonostante la terapia anticoagulante, la TEV si ripresenta frequentemente nei primi mesi dopo l'evento iniziale, con un tasso di recidiva di circa il 7% a 6 mesi. La morte si verifica in circa il 6% dei casi di TVP e il 12% dei casi di PE entro 1 mese dalla diagnosi. I fattori di rischio predisponenti per la TEV sono molteplici, sia ambientali che genetici, e la loro presenza può influenzare la decisione sulla durata della terapia anticoagulante dopo un primo episodio di TEV. Nelle donne fertili, la contraccezione orale è il fattore predisponente più frequente per la TEV. La TEV è una delle principali cause di morte durante la gravidanza. Il rischio è più alto nel terzo trimestre di gravidanza e nelle 6 settimane del periodo post-parto, essendo fino a 60 volte superiore 3 mesi dopo il parto rispetto al rischio nelle donne non gravide. Nelle donne in post-menopausa che ricevono una terapia ormonale sostitutiva, il rischio di TEV varia notevolmente a seconda della formulazione utilizzata. Tuttavia, sebbene le donne presentino tali fattori di rischio, i dati pubblicati non suggeriscono differenze consistenti nell'incidenza di TEV tra uomini e donne. È stato osservato un tasso di incidenza leggermente più elevato tra le donne più giovani e una tendenza lievemente più elevata tra gli uomini più anziani. Tra i pazienti anziani, è stato osservato che le donne presentano un rischio relativo leggermente più elevato di TVP e un rischio inferiore di EP. La presenza di neoplasie maligne, chemioterapie (con ciclofosfamide, metotressato, 5-fluorouracil) o terapia adiuvante con modulatori selettivi del recettore estrogenico (tamoxifene) in pazienti con carcinoma mammario, sembrano aumentare il rischio di TEV nelle donne, soprattutto se in presenza di altri fattori di rischio (età, stati ereditari ipercoagulabili o anamnesi di TEV idiopatico). In particolare, i modulatori selettivi del recettore estrogenico sembrano conferire lo stesso rischio di TEV della terapia ormonale sostitutiva. Il trattamento con anticoagulanti orali è molto efficace nella prevenzione del tromboembolismo venoso recidivante e la durata del trattamento è stabilita in base all'equilibrio tra l'aumento del rischio di TEV ricorrente in caso di interruzione di trattamento e rischio di sanguinamento in caso di proseguimento del trattamento. Pertanto, la definizione dei fattori di rischio per la TEV ricorrente può aiutare a identificare i pazienti che potrebbero trarre beneficio da una terapia anticoagulante a lungo termine. Gli uomini presentano un rischio più elevato di TEV rispetto alle donne dopo l'interruzione del trattamento con anticoagulanti antagonisti della vitamina K. In una recente metanalisi condotta su 6 studi per un totale di 26.872 pazienti (15.354 maschi e 11.518 femmine) con TEV acuta, l'uso dei NOAC, la cui efficacia è simile tra i generi, è stato associato ad una frequenza di recidiva TEV simile a quella della morte correlata a TEV, con significativa riduzione del sanguinamento. I pazienti di sesso maschile e femminile hanno presentato un rischio simile di recidiva della TEV o di decesso correlato alla TEV sia se trattati con VKA che con NOAC. Il rischio di sanguinamento è risultato inferiore nei maschi, sia quando trattati con VKAs che con NOAC, ma questi risultati devono essere interpretati con cautela poiché basati su studi con una dimensione del campione limitata. Inoltre, alcuni dati suggeriscono che gli inibitori diretti del fattore Xa per via orale potrebbero aumentare l'intensità del sanguinamento mestruale e vaginale nelle donne in età fertile. La gravidanza è una condizione a più alto rischio di eventi trombotici, a causa di uno stato fisiologico protrombotico. Questi cambiamenti emostatici si verificano principalmente nel terzo trimestre e sono stati attribuiti a livelli elevati di estrogeni con coinvolgimento della funzionalità piastrinica e coagulazione. In particolare, le malattie cardiovascolari si verificano nello 0,4-4% di tutte le gravidanze e l'ACS è riportata in 0,6-1,0 casi ogni 10.000 parti, con una morbilità materna compresa tra il 5 e il 37%.

Per quanto riguarda il livello di rischio per il feto, è stata proposta una classificazione di rischio per i farmaci antiplastrinici. I dati sperimentali relativi all'impiego dell'aspirina nel primo trimestre di gravidanza hanno indicato una maggiore incidenza di difetti congeniti, tra cui frattura della colonna vertebrale e del cranio, difetti del viso e degli occhi, malformazioni e anomalie dello sviluppo viscerale e scheletrico del sistema nervoso centrale. Tuttavia, questi dati non sono in linea con i dati clinici sulle donne in gravidanza trattate con aspirina. Se da una parte l'uso di aspirina ad alte dosi è stato correlato con una chiusura prematura del dotto arterioso e con emorragie fetali e materne, dall'altra sono state chiaramente dimostrate l'efficacia e la sicurezza di aspirina a basso dosaggio in pazienti con ACS in gravidanza. Sebbene l'aspirina dovrebbe essere evitata nel terzo trimestre, il basso dosaggio di tale

farmaco è stato associato ad un potenziale beneficio nella riduzione dei tassi di pre-eclampsia e di incidenza di parto pretermine correlata all'eclampsia. Di conseguenza, l'aspirina a basso dosaggio può essere utilizzata nelle donne con più alto rischio di pre-eclampsia precoce. È importante notare che durante l'allattamento al seno non è stato osservato alcun effetto avverso dell'aspirina, anche se ad alte dosi possono manifestarsi nei lattanti eruzioni cutanee, anomalie piastriniche ed emorragie. In base al rischio per il feto, l'aspirina è classificata nella categoria di rischio C per le basse dosi e nella categoria di rischio D per le alte dosi. Studi di riproduzione su modelli animali con clopidogrel a dosi elevate non hanno rilevato tossicità fetale. Tuttavia, come per altri farmaci antiplastrinici, non vi sono prove sostanziali di studi clinici su clopidogrel in donne in gravidanza. I dati disponibili derivano principalmente da casi isolati, in cui l'esito clinico è stato generalmente favorevole sia per la madre che per il feto. In base al rischio per il feto, il clopidogrel è classificato nella categoria di rischio B. Per prasugrel o ticagrelor non sono disponibili dati clinici completi in gravidanza; pertanto, questi farmaci devono essere prescritti solo se il potenziale vantaggio per la madre supera il rischio potenziale per il feto. In studi su animali, non è stata descritta alcuna malformazione fetale. Per qualsiasi antagonista della vitamina K sono state riportate un'incidenza di aborto spontaneo del 25-56% e un'incidenza di anomalie congenite del 5-30% se tali farmaci sono somministrati durante il periodo critico di organogenesi. In particolare, il warfarin, quando usato tra la sesta e la dodicesima settimana dopo il concepimento, specialmente con una dose superiore a 5 mg/giorno, è stato associato a disturbi neurologici del feto, malattie cardiache congenite, ritardo della crescita e embrioterapia, nonché con un rischio più elevato di sanguinamento fetale e di aborto spontaneo. Inoltre, sono state descritte anomalie fetali più frequenti e aborti spontanei anche quando il warfarin è stato usato alla dose di 5 mg/die in donne con valvole cardiache meccaniche. L'eparina non frazionata (UFH) non attraversa la placenta e pertanto non presenta rischi diretti per il feto. Tuttavia, sono state descritte in donne in gravidanza, anche se raramente, trombocitopenia indotta da eparina e l'osteopenia con uso di UFH. Durante la gravidanza le emivite dell'UFH e delle eparine a basso peso molecolare (LMWH) sono più brevi e le concentrazioni plasmatiche sono più basse, a causa dell'aumento fisiologico del volume del sangue materno e della filtrazione glomerulare. Pertanto, sono spesso necessarie dosi più elevate di UFH ed è necessario un rigoroso monitoraggio del tempo di tromboplastina parziale attivata (APTT). Le evidenze disponibili indicano che le LMWH sono i farmaci più sicuri durante la gravidanza. I potenziali vantaggi dell'LMWH rispetto all'UFH sono minori emorragie, un effetto più prevedibile e stabile e una riduzione del rischio di trombocitopenia indotta da eparina. Le donne che necessitano di trattamento anticoagulante con VKA a lungo termine, come le donne con valvole cardiache meccaniche, le linee guida consigliano il monitoraggio dei **test di gravidanza** nelle donne che tentano una gravidanza. Si Raccomanda inoltre che il VKA sia sostituito con eparine (dose corretta di UFH o LMWH) fino alla dodicesima settimana di gestazione, e quindi venga ripreso il VKA fino alla 36a settimana, quando UFH o LMWH vengono somministrati di nuovo.

Una *review* relativa all'utilizzo di fondaparinux tra 65 donne in gravidanza ad alto rischio di trombosi ha indicato che questo farmaco è ben tollerato e che l'insorgenza di complicazioni da gravidanza era simile a quella della popolazione generale. Fondaparinux non attraversa la placenta umana *in vitro*, ma sono stati osservati alcuni trasferimenti placentari nel modello di ratto. Pertanto, fino a quando la sicurezza di fondaparinux per il feto umano non è definitivamente chiarita, l'uso di questo farmaco deve essere limitato ai pazienti intolleranti alle eparine.

Per quanto riguarda i NOAC, gli effetti tossici sul feto sono stati descritti per rivaroxaban, dabigatran ed edoxaban ma non per apixaban negli studi *in vivo*. Le donne in gravidanza sono state escluse negli studi randomizzati di fase III che valutavano i NOAC rispetto al warfarin in pazienti con AF o tromboembolia venosa. Pertanto, ad oggi i NOAC non sono raccomandati in gravidanza e allattamento.

I dati provenienti da studi osservazionali ed interventistici potrebbero suggerire differenze specifiche di genere nel carico trombotico ed emorragico, nonché effetti specifici di genere sugli esiti clinici con agenti antitrombotici. Fattori multipli coinvolti nella funzione piastrinica e meccanismi di coagulazione in vari letti vascolari, in parte legati allo stato ormonale, potrebbero contribuire a tali differenze di genere. In particolare, nella prevenzione cardiovascolare primaria il beneficio dell'aspirina sembra essere ricollegato ad una

diminuzione significativa dei principali eventi coronarici con aspirina negli uomini, ma non nelle donne.

Per la prevenzione cardiovascolare secondaria, anche se non è emersa differenza significativa tra i due sessi nell'efficacia degli agenti antiplastrinici, particolare attenzione dovrebbe essere prestata al peso corporeo e alle strategie di dosaggio nelle donne.

Il beneficio inferiore del trattamento anticoagulante con antagonisti della vitamina K in caso di pretrattamento di ictus in donne con AF rispetto agli uomini non è pienamente compreso, ma sembra che le donne presentino un minore effetto anticoagulante. Scarse evidenze indicano l'esistenza di differenze di genere nella risposta ai NOAC, ma i dati non sono ancora chiari, a causa della diversa natura degli studi, dei diversi modelli, della selezione dei pazienti, dei criteri di inclusione, dei risultati e delle durate dei follow-up.

Nella valutazione del trattamento della TEV, il rischio di recidiva o di decesso correlato alla TEV in assenza di anticoagulanti orali sembra significativamente molto più elevato maschi rispetto alle femmine, mentre non emergono particolari differenze in pazienti trattati con NOAC indipendentemente dal sesso.

Sono disponibili alcune indicazioni circa l'uso di farmaci antitrombotici in gravidanza, sebbene i dati clinici siano scarsi in questo contesto, poiché tale popolazione è solitamente esclusa dagli studi e la sicurezza dei farmaci in tale popolazione rappresenta una problematica cruciale e in gran parte ancora da definire.

**Riferimento bibliografico:** Renda G, Patti G, Lang IM, Siller-Matula JM, Hylek EM, Ambrosio G, Haas S, De Caterina R; Working Group on Thrombosis of the Italian Society of Cardiology. Thrombotic and hemorrhagic burden in women: Gender-related issues in the response to antithrombotic therapies. *Int J Cardiol.* 2019 Jul 1; 286:198-207. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.02.004.

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

**Parole chiave:** medicina di genere; trombosi; coagulazione; terapie antitrombotiche; sanguinamento

### **Ruolo delle banche dati sanitarie e dei registri italiani per la sorveglianza dei farmaci orfani nella reale pratica clinica**

*A cura della Dott.ssa Cristina Scavone*

In accordo a quanto riportato dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) vi sono circa 6.000-8.000 malattie rare in tutto il mondo e in Europa sono oltre 30 milioni (6-8% della popolazione) le persone affette da una malattia rara. Una malattia è definita rara quando colpisce non più di 5 persone su 10.000 e le terapie per il trattamento delle suddette rientrano nella categoria dei farmaci orfani. Generare prove cliniche sull'efficacia e sulla sicurezza dei farmaci orfani rappresenta una sfida importante a causa della difficoltà nel reclutamento dei pazienti, della mancanza di un appropriato trattamento di confronto e della carenza di outcome potenzialmente utili per valutare l'efficacia del farmaco. In Europa i farmaci orfani sono autorizzati tramite una procedura centralizzata, che consente l'accesso in tutti gli Stati membri. In alcuni casi, al fine di accelerare la commercializzazione di un farmaco orfano, può essere concessa un'autorizzazione condizionata prima che le prove cliniche siano state completate o in circostanze eccezionali anche in assenza di studi clinici. Data la natura di tali procedure autorizzative, al momento dell'approvazione di un farmaco orfano vi possono essere dubbi circa il reale profilo di efficacia e sicurezza che necessitano di confutarsi con i dati provenienti dalla reale pratica clinica.

Al fine di descrivere le principali sfide nella sorveglianza dei farmaci orfani e nel tentativo di delineare come le fonti di dati italiani dal mondo reale possano affrontare alcune di queste sfide, è stata condotta una narrative review, risultato di un seminario sulle malattie rare e farmaci orfani tenutosi a Taormina nel dicembre 2017.

La valutazione pre-marketing dell'efficacia e della sicurezza dei farmaci orfani richiede un'appropriata progettazione dello studio, la definizione di endpoint clinicamente rilevanti e la

selezione appropriata di pazienti con un'adeguata dimensione del campione. Se soddisfare questi requisiti rappresenta una sfida per qualsiasi farmaco, per i farmaci orfani lo è ancora di più. Il trial clinico randomizzato (RCT) può, infatti, risultare problematico per i farmaci orfani, in particolare nelle malattie ultra rare, ovvero quelle malattie che colpiscono non più di 1 persona/50.000. La prima difficoltà riguarda il reclutamento di pazienti; a tal proposito, identificare correttamente i pazienti con malattie rare è estremamente difficile e, anche una volta identificati, le sperimentazioni cliniche potrebbero essere sottodimensionate. La ridotta dimensione del campione può, inoltre, comportare problematiche logistiche in relazione al piccolo numero di pazienti reclutati, ai centri specializzati che hanno le competenze necessarie per la diagnosi e il trattamento di tali patologie, nonché alla dispersione geografica dei pazienti eleggibili che spesso richiede una collaborazione multinazionale. L'epidemiologia delle malattie rare ha implicazioni anche per quel che concerne la progettazione dello studio, incluse le procedure di randomizzazione e mascheramento. Gli RCT che coinvolgono farmaci orfani sono spesso non randomizzati, privi di mascheramento e di breve durata. Inoltre, l'utilizzo del placebo pone importanti questioni etiche anche per i farmaci orfani. In ultimo, non è sempre semplice stabilire gli outcome di efficacia in quanto molte malattie rare sono poco conosciute in termini di caratteristiche fisiopatologiche, gravità, età di esordio, progressione, impatto sullo stato di salute e capacità di risposta al trattamento. Pertanto, si ricorre spesso all'uso di endpoint surrogati, i cui risultati andrebbero poi integrati con prove provenienti dall'esperienza post-marketing. Le sfide menzionate influiscono notevolmente sulla qualità delle prove raccolte nella fase pre-marketing ed è chiaro, dunque, quanto sia impellente l'esigenza di raccogliere evidenze dall'esperienza post-marketing sull'efficacia e sulla sicurezza dei farmaci orfani.

Esistono diverse banche dati e registri che sono utili per lo studio delle malattie rare e del profilo di efficacia e sicurezza dei farmaci orfani. Nel 2001 in Italia è stato istituito un registro nazionale delle malattie rare, che ha come obiettivi generali la sorveglianza delle malattie rare e il supporto alla programmazione nazionale e regionale degli interventi per i soggetti che ne sono affetti. Tramite tale registro è, infatti, possibile ottenere informazioni epidemiologiche (numero di casi di una malattia rara e distribuzione sul territorio nazionale), ma anche informazioni relative al ritardo diagnostico e alla migrazione sanitaria dei pazienti, nonché supportare la ricerca clinica e promuovere il confronto tra operatori sanitari per la definizione dei criteri diagnostici. Ad oggi tutte le Regioni italiane hanno individuato i presidi accreditati della rete nazionale malattie rare ed hanno istituito i registri regionali/interregionali. Alla fine del 2014, il Registro Nazionale Malattie Rare conteneva informazioni su circa 200.000 pazienti affetti da malattie rare. Sebbene le banche dati rappresentino una fonte importante di informazioni, spesso la completezza e l'accuratezza dei dati in esse riportati mostrano alcune carenze (ad esempio, la data di insorgenza della malattia è spesso non riportata); pertanto, la qualità dei dati longitudinali potrebbe essere migliorata. Sono, inoltre, attivi in Italia 75 registri specifici per malattie rare; di questi, 8 rientrano in registri con copertura globale, 2 con copertura europea e i restanti presentano una copertura nazionale o regionale. L'analisi dei dati contenuti in tali registri può essere utile non solo per determinare la prevalenza di alcune malattie rare, ma anche per valutare i fattori prognostici e gli effetti delle opzioni terapeutiche disponibili. Tuttavia, anche i dati contenuti nei registri possono essere incompleti o di qualità variabile. In Italia sono, inoltre, attivi i registri di monitoraggio dei farmaci, strumenti innovativi introdotti dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) nel 2007 con l'obiettivo di valutare l'appropriatezza della prescrizione dei farmaci innovativi nonché l'applicazione di determinati accordi negoziali (come il payment by results). Al dicembre 2018, di 104 farmaci orfani commercializzati in Italia, 52 presentavano un registro obbligatorio di monitoraggio. Sebbene i registri di monitoraggio AIFA rappresentino fonti utili di dati, l'accesso agli stessi è estremamente limitato. Anche i dati contenuti nelle cartelle cliniche elettroniche contengono informazioni sulla prescrizione (codificata con il sistema ATC) o distribuzione dei farmaci, sulla diagnosi (codificata con ICD9-CM) e informazioni cliniche (test di laboratorio e esami radiologici) raccolte durante la pratica clinica routinaria e possono fornire longitudinalmente una panoramica del profilo di efficacia dei farmaci, inclusi i farmaci orfani. In ultimo, una delle fonti più importanti per l'identificazione di reazioni avverse a farmaci (ADR) nell'età adulta e pediatrica è rappresentata dal sistema di segnalazione spontanea. In Italia, le segnalazioni di sospetta ADR sono raccolte tramite la Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) istituita dall'AIFA nel 2001. Tali segnalazioni riportano informazioni relative al paziente (dati demografici), alla fonte della segnalazione, alle caratteristiche dell'ADR (data di insorgenza,



gravità ed esito) ed al farmaco sospetto (nome del principio attivo, nome commerciale, ATC, indicazioni d'uso, date di inizio e fine terapia). Il sistema di segnalazione spontanea rappresenta, pertanto, uno strumento molto utile per l'identificazione di potenziali segnali di sicurezza relativi a farmaci orfani.

Sebbene gli RCT rappresentino il gold standard per la dimostrazione dell'efficacia di un trattamento, gli stessi presentano una serie di limiti, soprattutto per lo studio dei farmaci orfani. Tali limitazioni potrebbero essere in parte superate utilizzando i dati provenienti dalla reale pratica clinica. Benché in Italia vi siano numerose banche dati e registri potenzialmente utili per la sorveglianza dei farmaci orfani, il pieno potenziale di tali fonti di dati deve essere ancora del tutto ricercato.

**Riferimento bibliografico:** Crisafulli S, Sultana J, Ingrasciotta Y, Addis A, Cananzi P, Cavagna L, Conter V, D'Angelo G, Ferrajolo C, Mantovani L, Pastorello M, Scondotto S, Trifirò G. Role of healthcare databases and registries for surveillance of orphan drugs in the real-world setting: the Italian case study. *Expert Opin Drug Saf.* 2019 Jun;18(6):497-509.

**Parole chiave:** malattie rare, farmaci orfani, real-world data, Italia.

**Conflitti di interesse:** G. Trifirò dichiara conflitti di interesse non relativi al presente studio.

### **Efficacia degli anti-TNF alfa biosimilari nel trattamento della psoriasi - evidenze dalla pratica clinica**

*A cura del Prof Domenico Motola*

Le terapie biologiche, come gli anticorpi monoclonali e le proteine di fusione dirette contro il fattore di necrosi tumorale (TNF) o le interleuchine (IL), come IL-12/23 o IL-17, hanno notevolmente migliorato gli esiti di trattamento per i pazienti con psoriasi severa. Nonostante siano significativamente più efficaci degli agenti sistemici convenzionali per la psoriasi, l'alto costo dei farmaci biologici può limitare il loro uso e contribuire alle disuguaglianze di accesso alle cure. I dati suggeriscono che i pazienti con psoriasi da moderata a severa che attualmente non ricevono alcun trattamento o che ricevono un trattamento sistemico con farmaci convenzionali, come il metotrexato o l'acitretina, trarrebbero beneficio dalla terapia biologica. Si prevede un miglioramento dell'accesso ai farmaci biologici con la disponibilità dei biosimilari a minor costo. Gli agenti anti-TNF adalimumab, etanercept e infliximab sono stati i primi biologici ad essere approvati in Europa per l'uso nella terapia della psoriasi. I biosimilari di questi farmaci sono ora commercializzati per l'uso nella psoriasi e molti altri sono in via di sviluppo. Ad oggi, la maggior parte dei test clinici sui biosimilari anti-TNF approvati per l'uso nella psoriasi è stata eseguita in pazienti con artrite reumatoide, che rappresentano una popolazione di pazienti abbastanza sensibile per dimostrare anche differenze minori nell'immunogenicità tra il biosimilare e il farmaco di riferimento. Questo è un esempio di estrapolazione, per cui i biosimilari sono approvati per l'uso nelle indicazioni del prodotto di riferimento ma non sempre sono stati direttamente sperimentati in tutte le indicazioni terapeutiche. L'estrapolazione riduce la necessità di molti studi clinici accelerando così il processo di sviluppo e autorizzazione al commercio dei biosimilari.

#### **Obiettivi**

In questo articolo vengono esaminati i dati di efficacia e sicurezza dei biosimilari anti-TNF nella pratica quotidiana in dermatologia, compreso il ruolo degli agenti biologici anti-TNF nel trattamento della psoriasi.

#### **Disegno dello studio**

Rassegna della letteratura scientifica.

## Risultati

Negli ultimi anni, la scadenza dei relativi brevetti ha facilitato l'introduzione dei biosimilari degli agenti biologici anti-TNF etanercept, infliximab e, più recentemente nell'ottobre 2018, dell'adalimumab. I dati di prescrizione svedesi, dove il passaggio ai biosimilari non è obbligatorio, mostrano che quando i prodotti di riferimento etanercept e infliximab sono andati fuori brevetto, c'è stato un aumento nell'uso generale del trattamento biologico, suggerendo che i biosimilari non stavano solo sostituendo i prodotti di riferimento, ma stavano aumentando anche il tasso di accessi alle terapie biologiche, soprattutto grazie al minore costo dei biosimilari. La recente introduzione del biosimilare dell'adalimumab nel mercato europeo offre ulteriori opportunità per risparmiare sui costi e facilitare l'accesso a una terapia biologica efficace. Rispetto all'attuale pratica comune di mancata o ritardata terapia biologica in pazienti con psoriasi da moderata a severa, un precoce ricorso ai farmaci biologici ha il potenziale di migliorare gli esiti clinici a lungo termine per questi pazienti.

Con il suo profilo di sicurezza favorevole e consolidato, l'efficacia e la flessibilità del dosaggio, l'etanercept, che è stato uno dei primi farmaci approvati per la psoriasi, è ancora un'opzione terapeutica molto importante per i pazienti con psoriasi. L'SB4 è stato il primo biosimilare di etanercept ad essere autorizzato per la commercializzazione nell'UE. Sempre più evidenze cliniche sono disponibili da vari registri nazionali a sostegno dell'efficacia e della sicurezza (seppur a breve termine) di SB4 nei pazienti con psoriasi e sono molto utili per integrare i dati degli studi clinici in pazienti con artrite reumatoide, mentre dati riguardanti popolazioni più ampie e per periodi più lunghi sono in corso di acquisizione. Sono anche disponibili dati limitati di effectiveness (Real world) per il TC-P13, biosimilare dell'infliximab in pazienti con psoriasi. I biosimilari dell'adalimumab sono entrati solo di recente sul mercato europeo, quindi non esiste nessun dato sostanziale nel mondo reale con nessuno di questi farmaci.

Il Registro "PsoBiosimilars" è un registro italiano sull'uso dei biosimilari anti-TNF nel trattamento della psoriasi e dell'artrite psoriasica. A luglio 2018, 39 centri avevano registrato un totale di 197 pazienti trattati con SB4 (158 pazienti passati dall'etanercept di riferimento e 39 pazienti naive all'etanercept). Dopo oltre 6 mesi di trattamento, il punteggio PASI è stato significativamente ridotto nei pazienti etanercept-naive e l'efficacia è stata mantenuta in pazienti passati da etanercept di riferimento a SB4. Per il punteggio PASI 75, la risposta si è verificata in 20 (51%) pazienti naive all'etanercept. Non sono emersi problemi di sicurezza. Simili sono state le osservazioni dal registro PsoBiosimilars per l'infliximab biosimilare CT-P13. Anche i dati PASI del registro britannico BADBIR indicano che l'SB4 è un'opzione di trattamento efficace nei pazienti con psoriasi. Di 92 pazienti che hanno iniziato SB4 nella prima metà del 2017 per un periodo medio di trattamento di 322 giorni (cinque pazienti erano passati dall'etanercept di riferimento), nove pazienti (9,8%) hanno interrotto trattamento. Ciò era dovuto alla mancanza di efficacia (n. 6), eventi avversi (n = 2) o a una loro combinazione (n = 1). Nessuno dei cinque pazienti che sono passati dall'etanercept di riferimento a SB4 ha interrotto il trattamento durante il periodo di osservazione. L'analisi dei dati dal registro danese DERMBIO ha mostrato che in pazienti con psoriasi da moderata a severa il passaggio da etanercept di riferimento a SB4 non ha avuto un impatto significativo sulla sopravvivenza. Il rapporto di rischio (HR) per l'interruzione di SB4 contro etanercept di riferimento è stato pari a 0,46 (p = 277). Stessa osservazione per l'infliximab (HR 1,64; p = 2664).

Una recente revisione sistematica di oltre 90 studi, tra cui studi clinici randomizzati e studi osservazionali con *real world data*, ha evidenziato che per 14.225 pazienti in 14 indicazioni terapeutiche, compresa la psoriasi, il passaggio da un farmaco di riferimento a un biosimilare in qualsiasi indicazione è avvenuto senza preoccupazioni per la sicurezza o per la perdita di efficacia. La più grande quantità di dati riguardanti lo switch terapeutico per adalimumab, etanercept e infliximab biosimilari proviene da pazienti con artrite reumatoide, ma sono stati condotti studi anche con adalimumab ed etanercept biosimilari in pazienti con psoriasi. I pazienti con psoriasi sono stati inclusi anche nello studio NOR-SWITCH, che ha valutato il passaggio da infliximab di riferimento a CT-P13 rispetto alla prosecuzione del trattamento con infliximab di riferimento, ma lo studio non aveva la potenza per dimostrare la non inferiorità dello switch terapeutico per altre indicazioni terapeutiche. Complessivamente, tutti questi studi, inclusi quelli condotti in altre indicazioni, supportano il passaggio da un farmaco di riferimento a un biosimilare in pazienti con psoriasi. Anche se possono permanere dubbi e preoccupazioni in particolare sulla circostanza che la maggior parte dei dati scientifici con

biosimilari anti-TNF non sono stati condotti in pazienti con psoriasi, lo sviluppo dei biosimilare e il processo di approvazione in Europa, basato sulla totalità delle prove con giustificazione scientifica adeguata, dovrebbe tranquillizzare. I dati del presente registro supportano quest'ultima affermazione.

### **Conclusioni**

In conclusione, i biosimilari anti-TNF approvati dalle autorità regolatorie rappresentano una opzione di trattamento sicura ed efficace nei i pazienti con psoriasi. A fronte di costi sanitari sempre maggiori e delle iniziative volte alla riduzione dei costi, il passaggio di pazienti da farmaci biologici di riferimento (adalimumab, etanercept, o infliximab) a un biosimilare a prezzo più basso consente di raggiungere questo obiettivo senza compromettere la qualità delle cure. I risparmi derivanti dall'uso dei biosimilari anti-TNF forniscono l'opportunità di allargare la platea di pazienti che possono trarre beneficio dai farmaci biologici. Informare i clinici sui principi scientifici sottostanti lo sviluppo e l'approvazione dei biosimilari nonché dei dati clinici provenienti dall'esperienza quotidiana può aiutare loro a prendere decisioni informate sul trattamento e portare a un più ampio uso di prodotti biologici nella pratica clinica.

### **Parole chiave**

Biosimilari, psoriasis, TNF

### **Conflitti d'interesse**

Gli autori dichiarano numerosi conflitti di interessi.

### **Riferimento bibliografico**

Jonathan Barker, Giampiero Girolomoni, Alexander Egeberg, Joao Goncalves, Burkhard Pieper & Taegyun Kang (2019): Anti-TNF biosimilars in psoriasis: from scientific evidence to real-world experience, Journal of Dermatological Treatment, DOI: 10.1080/09546634.2019.1610553

## **Determinanti della negoziazione dei prezzi dei nuovi farmaci. L'esperienza dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)**

*A cura del Prof. Giuseppe Nocentini*

Il prezzo dei farmaci basato sul valore (VBP) dovrebbe aumentare la competizione tra farmaci che hanno un profilo simile di rischio/beneficio e premiare con un prezzo più alto i farmaci con un valore aggiunto rispetto ai farmaci concorrenti. Per quanto il dibattito sul VBP sia iniziato negli USA dove i prezzi dei farmaci non sono regolati, la questione è diventata cruciale nei Paesi nei quali i prezzi dei farmaci sono regolati direttamente o indirettamente. Per stabilire il VBP di un farmaco è necessario individuare e valutare i benefici e i costi del farmaco, in modo tale che ai benefici sia attribuito un costo accettabile, dati i limiti di bilancio del Paese in cui verrà commercializzato. I metodi utilizzati sono diversi e prendono in considerazione il QALY (anni di vita aggiustati per la qualità di vita) o altri aspetti che includono la gravità della patologia, i bisogni ancora disattesi, il valore terapeutico del farmaco, il costo per trattare un paziente e l'impatto del costo sull'intero budget sanitario. In molti Paesi la negoziazione che porta a stabilire il prezzo è confidenziale. Al termine della negoziazione il prezzo stabilito è diverso da quello richiesto dall'industria produttrice ( $\Delta P$ ) ma i motivi che portano a questo delta non sono stati determinati.

Obiettivo di questo studio è stato quello di investigare i determinanti della differenza tra il prezzo proposto dall'industria produttrice del farmaco e il prezzo finale ( $\Delta P$ ), usando l'Italia e più precisamente l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), come "case study".

L'analisi include tutti i nuovi farmaci la cui rimborsabilità è stata approvata dall'AIFA negli anni compresi tra il 2013 e il 2017. Gli autori hanno distinto i farmaci in orfani (il cui prezzo, di solito, è più alto) e gli altri farmaci. Sono state prese in considerazione solo molecole nuove; cioè non sono state considerate le estensioni d'indicazione.

Per valutare le variabili che influenzano il  $\Delta P$ , è stata fatta un'analisi di regressione usando il software SAS. Per quanto riguarda il prezzo proposto dall'industria, se l'industria ha proposto prezzi diversi per unità di farmaco, è stato considerato il prezzo unitario più alto. Per quanto riguarda il prezzo finale, sono stati considerati gli sconti nascosti, l'impatto finanziario atteso del Managed Entry Agreements (MEA, cioè accordi che favoriscono l'approvazione del rimborso), sia di natura finanziaria (condivisione del costo, tetto di spesa, accordi sul rapporto tra il costo e il volume di vendite) che di natura clinica (il pagamento in funzione dei risultati e la condivisione del rischio).

Le variabili indipendenti considerate sono state: farmaco orfano (sì o no), dimensione della compagnia farmaceutica che ha sottomesso il dossier per l'approvazione del farmaco (piccola/media o grande), tipo di autorizzazione ricevuto dall'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) (autorizzazione piena, condizionale o in circostanze eccezionali), uso o non uso del MEA e tipo di MEA (no MEA, MEA basato sull'outcome o MEA basato sui costi), necessità di accompagnare la vendita del farmaco ad un registro (sì o no), innovatività del farmaco (certa, potenziale o no), precedente inclusione del farmaco nella lista dei medicinali prescritti off-label (sì o no), precedente utilizzo del farmaco come farmaco compassionevole (sì o no), processo di valutazione del farmaco da parte di AIFA (standard o accelerato), numerosità della popolazione target attesa nei primi 3 anni di commercializzazione del farmaco in Italia (0-500, 500-3000, 3000-20000 o >20000 pazienti), spesa prevista nei primi 3 anni di commercializzazione del farmaco in Italia (0-15, 15-50, 50-200 o >200 milioni di euro). Le ultime 2 variabili vengono stimate dalla stessa industria che sottomette la richiesta di rimborsabilità all'AIFA e sono presenti nel dossier.

L'impatto di ciascuna variabile è stato valutato inizialmente con un approccio univariato (ANOVA ad 1 via). Poi, è stato utilizzato un modello multivariato. Infine, tra le variabili della valutazione multivariata è stato anche considerato l'anno nel quale la richiesta è stata avanzata.

Dal momento che il prezzo proposto dalle case farmaceutiche è confidenziale, i dati sono riportati come aggregati.

I dossier sottomessi sono stati 66 per i farmaci orfani e 130 per i non-orfani. Il rimborso è stato approvato per il 67% dei farmaci orfani e per il 69% dei farmaci non-orfani. Il rimborso è stato rifiutato per il 17% dei farmaci orfani e per il 13% dei farmaci non-orfani. Il 17% dei farmaci orfani e il 19% dei farmaci non-orfani sono ancora in fase di negoziazione. Infine, 2 farmaci (1 orfano e 1 no) sono stati ritirati dal mercato europeo. Lo stato di farmaco orfano innovativo (pienamente o potenzialmente) è stato dato a 8 farmaci rimborsati, 1 non rimborsato e 2 ancora in negoziazione. Lo stato di farmaco non-orfano innovativo (pienamente o potenzialmente) è stato dato a 15 farmaci, tutti rimborsati. Alcuni farmaci orfani (7) o non-orfani (6) approvati per il rimborso erano precedentemente inseriti nella lista dei farmaci prescritti off-label e alcuni farmaci orfani (17) o non-orfani (17) approvati per il rimborso erano precedentemente considerati farmaci per uso compassionevole.

In media, il prezzo dei farmaci rimborsati è stato abbassato del 27,4% (25,1% per gli orfani e 28,6% per i non-orfani). I 23 farmaci innovativi hanno subito un  $\Delta P$  del 32%. L'analisi univariata ha dimostrato che i determinanti del  $\Delta P$  sono stati: la precedente inclusione nella lista dei farmaci prescritti off-label, la necessità di istituire un registro, l'implementazione di un MEA, la popolazione target e la spesa attesa nei primi 3 anni di commercializzazione. Mentre il primo fattore ha portato ad una riduzione del  $\Delta P$ , gli altri fattori hanno portato ad un aumento del  $\Delta P$ . Gli altri potenziali determinanti non sono stati associati ad un aumento o una diminuzione del  $\Delta P$ .

In seguito all'analisi multivariata e alla successiva eliminazione dei determinanti meno rilevanti, sono stati individuati 3 determinanti che meglio spiegano il  $\Delta P$ : la precedente inclusione nella lista dei farmaci prescritti off-label, l'implementazione di un MEA, la spesa attesa nei primi 3 anni di commercializzazione. In particolare, l'analisi multivariata ci dice che il  $\Delta P$  (diminuzione del prezzo) è stato del 26% in assenza dei determinanti sopra esposti. La precedente inclusione nella lista dei farmaci prescritti off-label porta una diminuzione del  $\Delta P$  del 12%, mentre l'implementazione di un MEA di natura finanziaria porta ad un aumento del  $\Delta P$  del 10% e una alta spesa attesa nei primi 3 anni di commercializzazione (>200 milioni di euro) porta ad un aumento del  $\Delta P$  del 14%. L'implementazione di un MEA di natura clinica (basato sull'outcome) porta ad un aumento del  $\Delta P$  del 3% (comunque non significativo). Insomma, in parole povere, l'implementazione di un MEA (soprattutto se di natura finanziaria)

e una spesa attesa rilevante nei primi 3 anni di commercializzazione portano ad una diminuzione più significativa del prezzo del farmaco.

Gli autori sostengono che il modello di regressione da loro utilizzato non dà risposte rilevanti dal momento che la percentuale di variabilità dei dati è di circa il 15% (valore di R quadro aggiustato).

Il  $\Delta P$  dei farmaci innovativi è superiore a quelli non innovativi. Gli autori speculano che questo potrebbe essere dovuto ad una più grande differenza tra la percezione di valore attribuita al farmaco innovativo dall'industria e il valore attribuito dall'AIFA. È interessante notare che tutti i farmaci innovativi sono stati rimborsati tranne 1, il cui produttore non era intenzionato a negoziare il prezzo con l'AIFA.

Il  $\Delta P$  dei farmaci già prescritti off-label è inferiore a quello degli altri farmaci. Questo fatto è ragionevolmente dovuto al fatto che la negoziazione relativa al prezzo di vendita era già stata fatta quando il farmaco era stato inserito nella lista dei farmaci prescritti off-label.

Interessante è il ruolo giocato dai MEA. Infatti, numerosi farmaci nuovi sono rimborsati grazie ai MEA ed è ragionevole ritenere che senza questi accordi il numero di nuovi farmaci rimborsati sarebbe di meno. Il problema è che i MEA (di natura confidenziale) fanno risultare che il prezzo ufficiale del farmaco in Italia è superiore a quello effettivo e questo ha ripercussioni a livello Internazionale.

Lo studio ha alcuni limiti. I dati fanno riferimento solo a 5 anni di approvazioni, perché impossibile accedere a dati antecedenti al 2013. Inoltre, non sono stati considerati i farmaci ancora in negoziazione e quelli non rimborsati (immessi in commercio con un prezzo libero). Dunque, il numero dei farmaci analizzati è relativamente basso, incidendo negativamente sulla valutazione statistica. Inoltre, gli autori hanno considerato solo le variabili regolatorie e non il valore clinico del farmaco, inclusi i bisogni medici non ancora risolti e il valore terapeutico aggiunto. È pur vero che alcune variabili regolatorie sono strettamente legate al valore clinico del farmaco. Questo potrebbe spiegare perché c'è una certa variazione all'interno dei farmaci il cui  $\Delta P$  dipendeva dalle stesse variabili.

Il  $\Delta P$  medio di tutti i farmaci ammessi alla rimborsabilità dall'AIFA nel periodo 2013-2017 è uguale al 27%. La riduzione di prezzo rispetto a quanto richiesto è superiore per i farmaci considerati innovativi (-32%). I determinanti che più influenzano il  $\Delta P$  (favorendo una riduzione del prezzo) sono l'implementazione di un MEA di natura finanziaria e una spesa attesa nei primi 3 anni di commercializzazione superiore ai 200 milioni di euro).

**Conflitti di interesse:** gli autori dichiarano di non avere conflitti d'interesse

**Parole chiave:** AIFA, spesa sanitaria, costo del farmaco

#### Riferimenti bibliografici

Villa F et al. Determinants of price negotiations for new drugs. The experience of the Italian Medicine Agency. Health Policy (2019), accettato per la pubblicazione. Doi: 10.1016/j.healthpol.2019.03.009

## E' realmente innocuo l'uso di prodotti naturali durante la gravidanza e l'allattamento?

A cura della Prof.ssa Lara Testai

Analisi di mercato evidenziano che le donne sono le principali consumatrici di integratori a base di prodotti naturali per il mantenimento del benessere e per la cura di varie condizioni patologiche, compresi i disturbi che si possono presentare durante la gravidanza; incoraggiate dalla convinzione popolare, errata e spesso pericolosa, che ciò che proviene dal Regno naturale non può essere dannoso per l'organismo. Una percentuale tra il 10 ed il 74% delle donne in gravidanza ricorre a rimedi naturali in vari Paesi, dall'Africa all'Europa fino agli Stati Uniti; tale percentuale è stimata del 40% solo in Inghilterra. L'uso dei prodotti naturali si prolunga spesso anche durante il periodo di allattamento, allo scopo di curare vari disturbi o aumentare la produzione di latte. A questo alto consumo di prodotti naturali si aggiunge il pericolo di

interazioni con trattamenti farmacologici, visto che una percentuale variabile, ma significativa, di donne in gravidanza ricorre anche all'assunzione di farmaci dietro prescrizione medica.

Pertanto gli autori di questa review hanno eseguito una disamina degli studi osservazionali, dei trial clinici randomizzati e non, delle meta-analisi e dei case reports in cui venivano valutati gli eventi avversi e/o le interazioni in donne in gravidanza o allattamento e in cui emergeva un nesso di causalità con l'assunzione di un prodotto naturale.

Vengono selezionati ed analizzati 74 articoli scientifici, 55 interventistici ed osservazionali di diverso grado di qualità (25 di livello alto, 23 di livello medio e 7 di basso livello) e 19 case reports.

Emerge che vengono utilizzati un totale di 47 prodotti naturali da un totale di 1067071 donne considerate in tutti gli studi presi in analisi.

La reazione avversa più comune, riscontrata generalmente con tutti i prodotti naturali, è rappresentata dai disturbi gastro-intestinali.

In più l'uso topico di olio di mandorle per evitare le smagliature, molto comune nelle donne in gravidanza, è stato associato a nascite pretermine, prima delle 37 settimane (OR 2.09, 95% CI 1.07-4.08). Gli autori suggeriscono che probabilmente il continuo sfregamento della pancia potrebbe stimolare le contrazioni premature del miometrio e i componenti dell'olio di mandorle stimolare la produzione di prostaglandine endogene; tuttavia mancando molte informazioni utili (tra cui dosaggio e area di applicazione) il nesso di causalità non può essere dimostrato.

L'uso della camomilla, come sostitutivo del tè, che contiene caffeina, durante il secondo e terzo trimestre della gravidanza, è stato associato a costrizione dei dotti arteriosi fetali (riportato in un case report), e ad un incremento della lattazione quando assunta dopo il parto. In particolare, la camomilla assunta durante il terzo trimestre è associata a nascite pretermine ( $P < 0.002$ ), nati più piccoli di grandezza ( $P < 0.05$ ) e di peso ( $P < 0.002$ ).

Lo zenzero è frequentemente utilizzato per il trattamento della nausea gravidica. Reflusso gastro-esofageo, bruciori di stomaco, dolore addominale e peggioramento della nausea sono gli eventi avversi più frequenti; comunque utilizzato per tutto il periodo della gravidanza non aumenta il rischio di morte alla nascita e non contribuisce alla riduzione delle dimensioni del feto in relazione all'età gestazionale; tuttavia il consumo di zenzero nel 7,8% delle donne ( $P = 0.007$ ) può provocare sanguinamento vaginale, se assunto durante il secondo e terzo trimestre. Analoga osservazione è stata riportata nel 9,7% delle donne che assumono mirtillo rosso ( $P < 0.001$ ).

Il consumo di caramelle di liquerizia è associato a pre-eclampsia in un case report, comunque l'assunzione di grandi quantità di caramelle a base di liquerizia ( $> 500\text{mg/settimana}$ ) per tutto il periodo gravidico è associato a nascite pretermine (prima delle 34 settimane). In più il consumo di liquerizia durante la gravidanza è stato associato a problemi psico-sociali durante l'infanzia e pubertà precoce nelle figlie.

Il consumo di integratori a base di lampone, per indurre il travaglio, è stato associato ad un'augmentata probabilità di ricorrere a parti cesarei, tale frequenza è risultata 3 volte e mezzo quella registrata in donne che non utilizzano tali preparati. Inoltre, un case report segnala effetti additivi ipoglicemizzanti quando integratori a base di foglie di lampone sono associati all'insulina. Pertanto mancando studi di sicurezza d'uso, integratori a base di lampone non dovrebbero essere impiegati nell'induzione del travaglio.

Inoltre sono stati registrati 6 casi di tossicità epatica in donne che avevano assunto rimedi Ayurvedici durante la gravidanza e per aumentare la produzione di latte dopo il parto.

Nessun caso di malformazione congenita è stato evidenziato per le consumatrici di zenzero, mirtillo rosso, echinacea, senna ed iperico; tuttavia il consumo di alcuni preparati tipici della medicina tradizionale cinese è stato associato a malformazioni congenite muscolo-scheletriche e a carico del tessuto connettivo o in un altro caso dell'occhio (*Angelica sinensis*).

Gli autori riportano anche evidenze di interazioni tra farmaci ed aloe, camomilla, mirtillo rosso, zenzero, ginseng e tarassaco. In particolare, la camomilla usata insieme a diazepam può generare effetti sedativi additivi. Per una lista completa degli eventi avversi e delle interazioni con farmaci si rimanda al link: <http://links.lww.com/AOG/B334>.

In conclusione, quei prodotti naturali, per i quali mancano solidi studi scientifici dimostranti la sicurezza d'uso, non dovrebbero essere impiegati durante il periodo gravidico e nemmeno

durante il periodo di allattamento, essendo la secrezione latte un veicolo di metaboliti secondari potenzialmente pericolosi anche per il neonato.

**Parole chiave:** prodotti naturali, gravidanza, allattamento, eventi avversi, interazioni farmaco-pianta medicinale.

**Autori:** Muñoz Balbontín Y, Stewart D, Shetty A, Fitton CA, McLay JS. Herbal Medicinal Product Use During Pregnancy and the Postnatal Period: A Systematic Review. *Obstet Gynecol.* 2019 May;133(5):920-932. doi: 10.1097/AOG.0000000000003217.

### Switch terapeutico da onabotulinumtoxin-A to abobotulinumtoxin-A nel trattamento della spasticità in bambini con paralisi cerebrale infantile: valutazione retrospettiva di sicurezza ed efficacia

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

L'ipertonìa è il disordine motorio più comunemente riscontrato nella paralisi cerebrale infantile e, se gestita in maniera non adeguata può causare problemi secondari come deformità ossee, e difficoltà posturale e motorie che possono peggiorare con la crescita e lo sviluppo del bambino, nonché influenzarne la qualità della vita. Le linee guida raccomandano l'utilizzo della tossina botulinica A (TbA) per la spasticità localizzata/segmentale che causa dolore e compromette cura, igiene, funzioni motorie, e diminuisce la tolleranza ad alcune modalità di trattamento, come l'ortesi. Sono disponibili molti prodotti di TbA, ma non ci sono evidenze relative a head to head clinical trial controllati che abbiano messo a confronto efficacia e tollerabilità delle differenti formulazioni nei pazienti con paralisi cerebrale infantile o altre condizioni neurologiche. La scelta del prodotto farmaceutico nella pratica clinica è influenzata da vari fattori, incluse le modifiche delle politiche amministrative ospedaliere.

Lo scopo di questo studio è quello di verificare se lo switch terapeutico dal farmaco onabotulinumtoxin-A (OnaBoNT-A) al farmaco abobotulinumtoxin-A (AboBoNT-A), dovuto a cambiamenti di processi amministrativi e politiche di rimborso, abbia causato dei cambiamenti in termini di efficacia e sicurezza.

Questo studio osservazionale retrospettivo monocentrico ha incluso 118 bambini con paralisi cerebrale infantile, con età media di 81,4 mesi (deviazione standard pari a 38,9). L'unico criterio di inclusione per l'analisi consisteva nella diagnosi di paralisi cerebrale infantile e ipertonìa degli arti inferiori trattati all'Università di Kocaeli University (Turchia) nel Dipartimento di Medicina fisica e Riabilitazione. I pazienti arruolati hanno effettuato uno switch terapeutico da OnaBoNT-A a AboBoNT-A, iniettato a livello degli arti inferiori. L'analisi è stata limitata alla valutazione dell'ultimo ciclo di trattamento con OnaBoNT-A prima dello switch e il primo ciclo di trattamento con AboBoNT-A a seguito dello switch. La tollerabilità e la sicurezza dei due farmaci sono stati documentati e gli endpoint di efficacia includevano tono muscolare, spasticità, e funzionalità relative all'andatura, valutati sulla base dei punteggi ottenuti dalle scale Modified Ashworth Scale (MAS), Tardieu Scale (TS) e Observational Gait Scale (OGS). Eventi avversi emersi durante il trattamento sono stati registrati in 41 (34,7%) dei pazienti trattati con OnaBoNT-A e in 31 (26,3%) di coloro trattati con AboBoNT-A, senza alcuna differenza significativa. Eventi avversi ascrivibili al farmaco sono stati riportati per 5 pazienti in trattamento con OnaBoNT-A e 7 pazienti in trattamento con AboBoNT-A ( $p=0,774$ ). L'efficacia del ciclo di terapia con OnaBoNT-A e AboBoNT-A, valutata in un periodo di 4-6 settimane a seguito del trattamento, è risultata simile fra i due farmaci, per tutte le variabili considerate.

Lo studio presenta alcuni limiti, ad esempio l'analisi non è stata condotta in cieco poiché lo studio è di natura retrospettiva e la valutazione è ristretta a due cicli di trattamento per ciascuno dei due farmaci in studio (pre- e post- switch).

Nonostante, la maggior parte dei clinici preferisca effettuare lo switching solo in caso di non risposta al trattamento da parte del paziente, il presente report preliminare mostra che

efficacia terapeutica e sicurezza sono state mantenute a seguito dello switch terapeutico da OnaBoNT-A a AboBoNT-A.

**Parole chiave:** switch; onabotulinumtoxin-A; abobotulinumtoxin-A; spasticità; paralisi cerebrale infantile.

**Conflitto d'interesse:** nessuno

**Bibliografia:** Dursun N, Akarsu M, Gokbel T, Akyuz M, Karacan C, Dursun E. Switching from onabotulinumtoxin-A to abobotulinumtoxin-A in children with cerebral palsy treated for spasticity: A retrospective safety and efficacy evaluation. J Rehabil Med. 2019 May 13;51(5):390-394. doi: 10.2340/16501977-2550.

---

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

---

**Rimozione non pianificata di dispositivi medici nelle unità di terapia intensiva in Inghilterra nord-occidentale tra il 2011 e il 2016**

*A cura della Dott.ssa Debora Collotta e della Dott.ssa Maria Cecilia Giron*

La rimozione non pianificata di dispositivi medici (DM) nel 17-70% dei casi è associata all'insorgenza di reazioni avverse, con un maggior impatto nei pazienti critici. Recenti analisi prospettiche hanno evidenziato che il tasso di rimozione non pianificata di DM per 1000 giorni-paziente è stato da 1 a 36 per i tubi endotracheali, da 26 a 73 per sondini nasogastrici e da 2,4 a 12,4 per i cateteri venosi centrali. Gli studi che affrontano le cause di rimozione non pianificata di DM hanno identificato la confusione organica del paziente come uno dei fattori primari insieme ad altre cause, come ad esempio i metodi utilizzati per assicurare i dispositivi al paziente nonché l'applicazione di sistemi generali di sicurezza. Studi prospettici hanno identificato come possibili strategie di riduzione del tasso di rimozione dei DM una migliore istruzione del personale sanitario sui rischi e conseguenze, un'attenta gestione del delirium e della sedazione del paziente e la messa a punto di precisi sistemi di sicurezza. Come in molti altri sistemi sanitari, il personale del Servizio Sanitario Nazionale del Regno Unito dovrebbero segnalare gli incidenti in cui i pazienti hanno subito effettivi o potenziali danni associati alle loro cure mediche, attraverso sistemi di registrazione elettronica. La procedura normalmente adottata consiste nella registrazione dell'incidente da parte di un sanitario, successivamente l'infermiere esperto esamina l'incidente ed inserisce eventuali commenti. La documentazione completa dell'incidente viene quindi memorizzata per la successiva segnalazione al National Reporting and Learning System (NRLS) del Regno Unito. Dal 2009 sono stati esaminati tutti rapporti d'incidente con DM e nel 2011 è stata stabilita una classificazione specifica per identificare tutti gli incidenti associati alla rimozione non pianificata di DM.

Scopo del presente studio è stato quello di identificare la tipologia di DM rimossi e di determinare le cause e le conseguenze della rimozione non pianificata degli stessi, nonché le procedure messe in atto per mitigare gli eventuali danni subiti dai pazienti nelle Unità di Terapia Intensiva dell'Inghilterra, sulla base delle segnalazioni ricevute.

Tra il 2011 e il 2016 sono stati rivisti e classificati retroattivamente gli incidenti causati dalla rimozione non pianificata di DM nelle Unità di Terapia Intensiva nel nord-ovest dell'Inghilterra. Gli incidenti sono stati classificati a seconda del tipo di dispositivo rimosso, delle cause e conseguenze, e delle azioni messe in atto dal personale sanitario dopo la rimozione. Tra il 2009 e il 2016, i sanitari hanno segnalato incidenti, classificati come "rimozione non pianificata di DM" in pazienti provenienti da 27 Unità di Terapia Intensiva, localizzate nel nord-ovest dell'Inghilterra. I membri del personale hanno utilizzato il software di segnalazione degli incidenti (Datix) per inserire la descrizione e classificazione dell'incidente. Successivamente tale descrizione è stata esaminata da un infermiere esperto, così da aggiungere eventuali



informazioni più precise. Questi documenti sono stati memorizzati dagli ospedali per il successivo invio alla NRLS. Unitamente ai reports le unità hanno fornito relazioni annuali sulla loro attività clinica, come il numero di giorni di degenza dei pazienti ed informazioni riguardanti il numero di camere e letti singoli a seconda della tipologia di unità operativa clinica. Una descrizione dettagliata del processo di classificazione è disponibile sul sito web della Greater Manchester Critical Care & Major Trauma Services Network. Poiché questa classificazione è stata aggiunta nel 2011, gli incidenti segnalati nel 2009 e nel 2010 sono stati esclusi dalla revisione. I rapporti sulla rimozione dei dispositivi sono stati poi riclassificati con un sistema di classificazione più dettagliato al fine di permettere il raggruppamento degli incidenti in più gruppi e sottogruppi. L'associazione tra il tasso di incidenti di rimozione dei dispositivi e le caratteristiche delle diverse unità è stata esaminata utilizzando l'analisi di regressione.

È stato esaminato un totale di 34.705 segnalazioni di incidente, durante i 6 anni considerati, di cui 1.090 riferiti alla rimozione non pianificata di DM. I dispositivi più comunemente rimossi includevano sondini nasogastrici (317), cateteri venosi centrali (245), cannule per tracheostomia (174) e tubi endotracheali (140). Sono stati segnalati in totale 11 arresti cardiaci associati alla rimozione di DM. I fattori che contribuiscono allo spostamento includono il posizionamento iniziale (188), le condizioni del paziente (563) e la movimentazione manuale (238).

La confusione organica del paziente è stato il fattore più comune di rimozione, ma sono state riscontrate differenze significative tra le diverse tipologie di DM ( $P < 0,01$ ). Quando sono state valutate le caratteristiche paziente-dipendenti, il risveglio dalla sedazione o dal sonno è risultato essere coinvolto nel 38% e nel 9% degli incidenti, rispettivamente, con tubi endotracheali e sondini nasogastrici, mentre i rispettivi tassi di confusione organica sono stati pari al 16% per i tubi endotracheali e all'80% per i sondini nasogastrici. Anche in questo caso, sono state riscontrate differenze significative fra le diverse tipologie di DM ( $P < 0,001$ ). Riguardo agli incidenti di rimozione non pianificata di DM, il testo della relazione è risultato essere costituito mediamente da 203 caratteri (intervallo interquartile [IQR], 103-311). Il tasso mediano di rimozione non pianificata del DM ha presentato differenze significative tra le unità di terapia intensiva, con un tasso mediano pari a 0,7 per 1000 giorni-paziente per unità operativa (range: 0,1-7,3; intervallo interquartile: 0,4-2,2). Sono stati esaminati i motivi di queste difformità, senza trovare alcuna relazione per quanto concerne la dimensione del reparto né la tipologia di specializzazione (3 unità specializzate in neuroscienze e 2 in cardiocirurgia). È stata trovata invece una relazione debole, ma significativa tra il tasso di tutti gli incidenti e il tasso di incidenti riferiti alla rimozione non pianificata dei dispositivi ( $R^2 = 0,1529$ ,  $P = 0,02$ ). Per quanto riguarda la sostituzione del dispositivo dopo la rimozione, 201 dei 594 rapporti di incidente hanno riferito che il dispositivo non è stato sostituito, 68 DM per le vie aeree sono stati sostituiti con maschere facciali o cannule nasali mentre 36 cateteri venosi centrali sono stati sostituiti con cannule periferiche. A volte queste azioni sono il risultato del rifiuto del paziente (7 incidenti) o di difficoltà tecniche (8 incidenti), ma più spesso il dispositivo è stato giudicato come non più necessario.

Per quanto riguarda i rapporti sugli incidenti che hanno coinvolto personale sanitario come causa di rimozione non pianificata del DM, è stato riscontrato che il "sollevamento e trattamento del paziente" ha prodotto la rimozione del catetere venoso centrale o del sondino nasogastrico, rispettivamente, nel 49% e nel 9% dei casi. La percentuale di incidenti in cui l'infermiere non era presente è avvenuta nel 41% delle rimozioni del sondino nasogastrico e nel 24% delle rimozioni del catetere venoso centrale. Solo 19 incidenti hanno evidenziato una carenza di personale sanitario durante il trattamento dei pazienti.

La rimozione non pianificata del DM può causare danni al paziente ed è spesso considerata prevenibile. Le cause e le conseguenze di tali incidenti variano a seconda del tipo di dispositivo rimosso. La messa a punto di procedure di intervento può ridurre la frequenza di rimozione non pianificata del DM e l'insorgenza del relativo danno nel paziente. Risulta di particolare importanza il monitoraggio dei tassi di rimozione dei DM, così da informare regolarmente il personale sanitario per coinvolgerlo attivamente nella messa a punto e gestione di procedure di intervento.

**Parole chiave:** unità di terapia intensiva; dispositivo medico, reazione avversa.

**Conflitto d'interesse:** Nessuno riportato

**Riferimento bibliografico:**

Balmforth JE, Thomas AN. Unplanned Removal of Medical Devices in Critical Care Units in North West England Between 2011 and 2016. *Am J Crit Care.* 2019;28(3):213-221. doi: 10.4037/ajcc2019961.

**La compressione pneumatica intermittente additiva per la tromboprofilassi venosa**  
*A cura della Dott.ssa Maria Cecilia Giron*

Il tromboembolismo venoso, compresa la trombosi venosa profonda e l'embolia polmonare, è una complicanza del paziente critico. Diversi studi randomizzati hanno dimostrato una riduzione dell'incidenza di trombosi venosa profonda nel 50% dei casi in seguito a tromboprofilassi farmacologica con eparina non frazionata o a basso peso molecolare, tanto che ora le linee guida raccomandano la tromboprofilassi farmacologica in tutti i pazienti critici. Tuttavia, la trombosi venosa profonda si sviluppa nel 5-20% dei pazienti critici malgrado la tromboprofilassi farmacologica. L'incidenza di trombosi venosa profonda è risultata ridursi anche con tromboprofilassi meccanica tramite compressione pneumatica intermittente ma non tanto quanto avviene in seguito a tromboprofilassi farmacologica. La compressione pneumatica intermittente è raccomandata di solito in pazienti con una controindicazione alla tromboprofilassi farmacologica. Tuttavia, a tutt'oggi non è chiara l'efficacia dell'aggiunta della compressione pneumatica intermittente alla tromboprofilassi farmacologica nella riduzione del rischio di trombosi venosa in terapia intensiva, anche se la compressione pneumatica intermittente, pur essendo un trattamento non invasivo e di facile utilizzo, determina costi aggiuntivi e può essere associata a disagio, lesioni cutanee e ridotta mobilità del paziente. La scarsità di forti evidenze relative alla tromboprofilassi meccanica ha quindi portato a raccomandazioni contraddittorie nelle linee guida con conseguente impiego difforme della compressione pneumatica intermittente aggiuntiva nella pratica clinica.

Scopo del presente studio clinico, internazionale, multicentrico, randomizzato, controllato, denominato "Pneumatic Compression for Preventing Venous Thromboembolism" (PREVENT) è stato valutare l'influenza dell'aggiunta della compressione pneumatica intermittente alla tromboprofilassi farmacologica con eparina non frazionata o a basso peso molecolare in pazienti critici sull'incidenza di trombosi venosa profonda negli arti inferiori.

Lo studio è stato promosso da clinici dell'Arabia Saudita e condotto in 20 centri, localizzati in Arabia Saudita, Canada, Australia, ed India. I criteri di inclusione dei pazienti eleggibili sono stati: ospedalizzazione per malattia, intervento chirurgico o evento traumatico; età adulta in base agli standard locali nei siti partecipanti ( $\geq 14$ ,  $\geq 16$  o  $\geq 18$  anni di età); peso  $\geq 45$  kg; ricovero in Unità di Terapia Intensiva (ICU) per 72 ore; nessuna controindicazione per la tromboprofilassi farmacologica con eparina non frazionata o a basso peso molecolare; arruolamento entro 48 ore dall'ammissione in ICU. I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere compressione pneumatica intermittente per almeno 18 ore/die oltre alla tromboprofilassi farmacologica (gruppo di compressione pneumatica) oppure la sola tromboprofilassi farmacologica (gruppo di controllo). La compressione pneumatica intermittente è stata interrotta in caso di: i) sospetta o confermata presenza di trombosi profonda o embolismo polmonare; ii) diagnosi di ulcera o ischemia dell'arto inferiore; iii) palliazione; iv) raggiungimento della piena mobilità; v) dimissione dall'ICU; vi) fine dello studio al 28° giorno di terapia. Nel gruppo controllo, la compressione pneumatica intermittente è stata eseguita solo in caso di interruzione della tromboprofilassi farmacologica. Non è stato permesso l'uso di calze a compressione graduata in entrambi i gruppi. È stata eseguita un'ecografia venosa prossimale di entrambi gli arti inferiori a 48 ore dopo la randomizzazione e successivamente due volte alla settimana ed in caso di sospetto clinico di trombosi venosa profonda.

Come outcome primario è stata scelta l'insorgenza di trombosi venosa profonda nell'arto inferiore, come rilevato in seguito ad ecografia bisettimanale dal terzo giorno della randomizzazione fino alla dimissione dalla ICU, alla morte o al raggiungimento della piena mobilità, o al raggiungimento del 28° giorno dal reclutamento nello studio. La trombosi venosa profonda riscontrata nei primi tre giorni è stata considerata un evento prevalente, cioè preesistente e non è stato incluso nell'analisi di outcome primario. Come outcome secondari sono stati scelti il numero di pazienti con trombosi venosa profonda preesistenti, l'insorgenza di trombosi profonda agli arti inferiori (prossimale, distale, prevalente o incidente), lo sviluppo di embolia polmonare, un outcome composito di tromboembolismo venoso, un outcome composito di tromboembolismo venoso o morte per ogni causa a 28 giorni.

Nel periodo fra luglio 2014 e agosto 2018, sono stati arruolati un totale di 16.053 pazienti, fra questi un totale di 2003 pazienti è stato considerato eleggibile per lo studio e, quindi, randomizzato, così da avere 991 soggetti assegnati al gruppo di compressione pneumatica e 1012 individui al gruppo di controllo. La compressione pneumatica intermittente è stata applicata per una media di 22 ore/die (intervallo interquartile: 21-23) per un tempo mediano di 7 giorni (intervallo interquartile: 4-13). L'outcome primario, cioè l'insorgenza di trombosi venosa profonda nell'arto inferiore, si è verificato in 37 su 957 pazienti (3,9%) nel gruppo di compressione pneumatica e in 41 su 985 pazienti (4,2%) nel gruppo di controllo (rischio relativo (RR)=0,93, IC95%=0,60-1,44; P = 0,74). La tromboembolia venosa (embolia polmonare o trombosi venosa profonda dell'arto inferiore) si è osservata in 103 su 991 pazienti (10,4%) nel gruppo di compressione pneumatica e in 95 su 1012 pazienti (9,4%) nel gruppo di controllo (RR=1,11; IC 95%=0,85-1,44) mentre la morte per qualsiasi causa a 90 giorni è stata evidenziata, rispettivamente, in 258 su 990 pazienti (26.1% del gruppo di compressione pneumatica) e in 270 su 1011 pazienti (26.7% del gruppo di controllo) (RR=0,98; IC 95%=0,84-1,13).

In conclusione, la compressione pneumatica intermittente aggiuntiva non ha determinato una riduzione significativamente inferiore della trombosi venosa profonda dell'arto inferiore nei pazienti critici rispetto a quelli in terapia con solo tromboprolifassi farmacologica. Principale limite di questo studio è stata un'incidenza inferiore di esito primario nel gruppo di controllo rispetto al previsto, con conseguente riduzione della potenza dello studio.

Gli autori dell'Editoriale di accompagnamento osservano che lo studio PREVENT, condotto in 20 diverse UCI, distribuite in quattro differenti Paesi, ha dimostrato che la tromboprolifassi combinata in pazienti in UCI è sicura, ma non determina una minore incidenza di trombosi venosa profonda degli arti inferiori, dell'embolismo polmonare o di altri esiti clinici rispetto alla sola tromboprolifassi farmacologica. Inoltre, evidenziano che i pazienti nel gruppo di compressione pneumatica hanno ricevuto un trattamento con 1 tra 10 diversi dispositivi adottati di compressione pneumatica (manicotti al ginocchio nel 79% dei soggetti o alla coscia nel 19 % dei pazienti) ed erano nel 66% e nel 36% dei casi, rispettivamente, sottoposti a ventilazione meccanica e dipendenti da farmaci vasopressori. Pertanto, i risultati di questo studio sono rilevanti per uno spettro eterogeneo di pazienti in UCI. Sebbene questo studio non sia stato eseguito in cieco, il rischio di bias è stato considerato basso per l'assegnazione randomizzata ai due gruppi di trattamento, l'alta aderenza alla terapia (la durata mediana di tromboprolifassi = 22 ore/die/settimana), pochi crossover (0,6% dei pazienti nel gruppo di controllo hanno ricevuto l'intervento combinato), numero trascurabile di co-trattamenti (0,9% dei pazienti con calze a compressione graduata), e perdita minima al follow-up (l'outcome primario è stato valutato nel 97% dei pazienti).

Gli autori dell'editoriale notano che la mancanza di beneficio dell'aggiunta di compressione pneumatica alla tromboprolifassi farmacologica nello studio PREVENT può riflettere una dimensione dell'effetto inferiore al previsto (riduzione del rischio relativo del 43%) e un'incidenza minore dell'attesa per quanto concerne l'esito primario con la sola tromboprolifassi farmacologica (4% osservato rispetto al 7% atteso). Tuttavia, permane qualche incertezza sul fatto che la compressione pneumatica additiva porti a un minor rischio di tromboembolia nei pazienti critici da evento traumatico, che in questo studio sono stati solo l'8% della popolazione ma presentavano un maggior rischio basale di trombosi prossimale venosa profonda (17% tra i pazienti con lesioni cerebrali traumatiche contro il 4% fra tutti i

pazienti nello studio PREVENT). Questi risultati sollevano interrogativi sull'efficacia della tromboprofilassi meccanica da sola in pazienti ricoverati in UCI che hanno una controindicazione all'eparina, compresi quelli a rischio di sanguinamento, popolazioni non incluse nello studio PREVENT. Uno studio randomizzato che ha coinvolto 407 pazienti critici ad alto rischio di sanguinamento, in cui la tromboprofilassi farmacologica è stata evitata per 1 settimana, non ha evidenziato alcun beneficio dalla compressione pneumatica (Vignon et al., Intensive Care Med 2013; 39:872-80). Al contrario, lo studio CLOTS 3 ha dimostrato che tra 2876 pazienti con ictus, di cui circa il 30% in terapia anticoagulante profilattica o terapeutica, la presenza di trombosi venosa profonda dell'arto inferiore era significativamente più bassa tra quelli sottoposti a compressione pneumatica (8,5% vs 12,1%) (Dennis et al., Lancet 2013;382:516-24). Di conseguenza, la commissione della Surviving Sepsis Campaign Guidelines del 2016, considerando il basso livello di evidenza, ha emesso una raccomandazione debole per l'uso della compressione pneumatica in pazienti trattati con tromboprofilassi farmacologica, e, successivamente, le linee guida dell'American Society of Hematology del 2018 hanno mantenuto la stessa raccomandazione, per stimolare ulteriori indagini. Gli Autori dell'editoriale sottolineano, però, che lo studio PREVENT risulta una pietra miliare per il gruppo Saudi Critical Care Trials, che guida un team di ricerca diversificato in termini di prospettive, professioni, genere e area geografica con conseguenti sfide logistiche, legali e normative che inevitabilmente si presentano nei trial clinici internazionali. Collaborazioni accademiche fra diversi Paesi, anche distanti, migliorano la ricerca clinica, in modo che le ipotesi avanzate dai ricercatori indipendenti, finanziati con bandi competitivi peer-reviewed, rimangano di primaria importanza per l'analisi e valutazione dell'efficacia di dispositivi medici.

**Parole chiave:** tromboembolismo venoso; compressione pneumatica intermittente; tromboprofilassi farmacologica.

**Conflitto d'interesse:** Nessuno dichiarato.

#### **Riferimenti bibliografici:**

Arabi YM et al. del Saudi Critical Care Trials Group. Adjunctive Intermittent Pneumatic Compression for Venous Thromboprophylaxis. N Engl J Med. 2019;380:1305-1315. doi:10.1056/NEJMoa1816150.

Lauzier F, Douketis JD, Cook DJ. A Device on Trial - Intermittent Pneumatic Compression in Critical Care. N Engl J Med. 2019 Apr 4;380(14):1367-1368. doi:10.1056/NEJMe1902334.

---

---

## **SIF FARMACI IN EVIDENZA**

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

[http://www.sifweb.org/info\\_farmaci](http://www.sifweb.org/info_farmaci)

Direttore responsabile	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Vice-Direttore	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
Coordinatori	Prof.ssa Annalisa Capuano (II Università di Napoli) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Debora Collotta (Università di Torino) Dott.ssa Sara Ferraro (Azienda Ospedaliera e Università di Pisa) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova)

Prof. Domenico Motola (Università di Bologna)  
Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia)  
Dott.ssa Concetta Rafaniello (Università della Campania)  
Dott.ssa Cristina Scavone (Università della Campania)  
Dott.ssa Lara Testai (Università di Pisa)  
Dott. Marco Tuccori (Azienda Ospedaliera e Università di Pisa)

---

### **Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF**

### **Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"**

---



### **Sostieni la Società Italiana di Farmacologia**

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

---

### **DISCLAIMER – Leggere attentamente**

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

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet [www.sifweb.org](http://www.sifweb.org) informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione. In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura. La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia. IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI. SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto. Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica

([webmaster@sifweb.org](mailto:webmaster@sifweb.org)), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali. Nulla su <http://www.sifweb.org/>, sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro. Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF – Farmaci in Evidenza" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

---

### **RICEZIONE NEWSLETTER**

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

Qualora non intendeste ricevere ulteriori comunicazioni vi preghiamo di inviare una risposta all'indirizzo [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it) con oggetto: CANCELLA.

---

---