



**Newsletter numero 261 del 01.09.2019**

---

**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

- Uso off-label di sirolimus e everolimus in pediatria: case series e revisione della letteratura
- Utilizzo delle strategie terapeutiche e consumo di risorse nei pazienti trattati per l'artrite psoriasica: risultati di un'analisi del mondo reale in un contesto italiano
- Studio clinico sull'utilizzo del galcanezumab nella prevenzione della cefalea a grappolo.

**- Dispositivi Medici in Evidenza -**

- Distacco dell'ago Risperdal® CONSTA®. Tassi di incidenza prima e dopo la riprogettazione del kit: uno studio retrospettivo con l'uso di documentazione sanitaria elettronica ed elaborazione del linguaggio naturale nel Department of Veterans Affairs

**Uso off-label di sirolimus e everolimus in pediatria: case series e revisione della letteratura***A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo*

Sirolimus, anche noto come rapamicina, e il suo derivato, everolimus, appartengono alla categoria degli inibitori della mTOR (acronimo di "mammalian target of rapamycin", bersaglio della rapamicina nei mammiferi), una serina-treonina chinasi presente in tutte le cellule e tessuti e coinvolta, tramite attivazione di due complessi, mTORC1 e mTORC2, nella regolazione di diversi processi cellulari, dalla proliferazione indotta dal fattore di crescita al controllo del metabolismo cellulare e dei fattori energetici. L'inibizione della mTOR induce autofagia e inibisce la proliferazione cellulare similmente a quello che accade in condizioni di *starvation*. Gli effetti del sirolimus sono mediati principalmente dalla sua azione sul complesso mTORC1, che si traduce in inibizione della proliferazione cellulare. Tuttavia, il suo uso prolungato è stato associato ad una inibizione indiretta dell'attività mediata dal complesso mTORC2, con effetto immunosoppressivo e sviluppo di intolleranza glucidica (nuova insorgenza di diabete mellito). Gli analoghi del sirolimus hanno dimostrato un'azione più specifica sul complesso mTORC1, quindi un miglior profilo di sicurezza sugli effetti metabolici.

Gli usi clinici degli inibitori della mTOR in pediatria sono in crescente aumento a partire dal 1999, quando sono stati approvati dalle agenzie regolatorie americana ed europea, FDA ed EMA, per la prevenzione del rigetto del rene trapiantato in bambini di età superiore a 13 anni. Successivamente, sono stati approvati per la sclerosi tuberosa (ST) associata a crisi epilettiche anche parziali nei bambini di età superiore a due anni, la ST associata ad astrocitoma subependimale a cellule giganti nei bambini dal primo anno di vita e per la ST associata ad angiomiolipoma renale. Nonostante il successo clinico dell'uso off-label di sirolimus e analoghi nei disordini linfoproliferativi, nelle sindromi di proliferazione vascolare e nell'iperinsulinismo, le evidenze scientifiche disponibili, poiché includono numeri limitati di bambini con malattie rare, non sono sufficienti a fornire prove per ottenere nuove approvazioni da parte delle agenzie regolatorie.

Obiettivo del presente studio è descrivere una serie di casi di uso off-label di sirolimus ed everolimus nel trattamento delle malattie rare in età pediatrica, valutandone efficacia e sicurezza a bassi dosaggi.

I casi sono stati raccolti all'interno di un ampio progetto condotto presso l'IRCCS Burlo Garofalo di Trieste che includeva tutta la popolazione pediatrica in terapia con sirolimus o everolimus presso il Reparto di Pediatria dell'Istituto stesso nel periodo Gennaio 2005-Ottobre 2018. L'uso off-label "per indicazione" è stato valutato per ogni caso in base alla letteratura disponibile e all'esperienza clinica personale. La legge italiana prevede l'uso off-label nelle seguenti condizioni: malattia refrattaria ai trattamenti convenzionali, trial clinici di fase II già pubblicati che dimostrino l'efficacia e la sicurezza del farmaco alle stesse condizioni, dati di sicurezza disponibili per indicazioni cliniche pediatriche simili o differenti, consenso informato firmato dal tutore legale e responsabilità da parte del medico prescrittore. Nel caso di malattie rare per le quali non sono disponibili scelte terapeutiche, l'uso off-label è consentito anche in assenza di dati pubblicati da studi clinici di fase II dopo valutazione dei potenziali rischi e benefici del trattamento da parte di un comitato multidisciplinare, o nel caso di mancata esperienza clinica con sirolimus ed everolimus relativamente alla gestione di una specifica malattia rara, l'uso off-label è consentito se uno dei due farmaci è stato usato per una malattia simile con significativa affinità clinica e patogenica.

Sono stati esclusi dal progetto i pazienti trattati con i farmaci in studio ma secondo l'uso approvato.

Per ogni paziente sono state raccolte informazioni dalle cartelle cliniche, in accordo alla *European General Data Protection Regulation*. La maggior parte dei pazienti in studio erano affetti da malattie rare per le quali non erano disponibili terapie raccomandate. Nella maggior parte dei casi, la diagnosi è stata confermata dalla scoperta di un genotipo predisponente. Le diagnosi di HIV e di malattia di Castleman idiopatica multicentrica HHV8-negativa sono state, invece, accertate dalla presenza di linfadenopatia multicentrica con istopatologia definita, variazioni cliniche e di laboratorio ed esclusione di malattie simili in accordo ai criteri diagnostici stabiliti da *Fajgenbaum et al.* [10]. Una malformazione artero-venosa a basso-

flusso senza shunt è stata diagnosticata in un caso in base alla classificazione di Hamburg, mentre un caso di linfoangioma cistico è stato diagnosticato tramite referto istologico.

Considerata la vasta eterogeneità delle malattie, sono state condotte solo analisi descrittive ma i risultati sono stati confrontati con i dati di una revisione sistematica della letteratura. Questa ricerca è stata effettuata in un periodo di quattro mesi (Novembre 2018- Febbraio 2019) su PUBMED per ogni malattia rara emersa dai casi raccolti.

In totale sono stati valutati 16 bambini, prevalentemente maschi (11 vs. 5) e di età media di 9,5 anni. Eccetto due bambini trattati con everolimus, 14 bambini sono stati trattati con sirolimus per le seguenti malattie, raggruppate in tre principali categorie: condizioni linfoproliferative, anomalie vascolari e disordini endocrinologici. Sono stati osservati e misurati miglioramenti clinici in 14 bambini, mentre in due soggetti non è stato possibile valutare l'efficacia dei trattamenti perché interrotti troppo presto o perché poco tollerati o a causa di insorgenza di una polmonite di natura batterica non complicata. Le dosi medie somministrate erano di 1 mg/m<sup>2</sup> per sirolimus e di 7 mg/m<sup>2</sup> per everolimus.

Sono descritti di seguito alcuni casi che evidenziano l'efficacia e l'impatto clinico del trattamento off-label di questi due farmaci

#### Sindrome autoimmune linfoproliferativa

Bambina di 5 anni, con storia di otite ricorrente associata ad ipertrofia adenoidea persistente, irrisolta con la crescita, con linfoadenopatia cervicale bilaterale, successivamente diagnosticata come sindrome autoimmune linfoproliferativa, per la presenza della mutazione del gene FAS, è stata trattata con sirolimus, alla dose di inizio trattamento di 0,5 mg/die, aggiustata a 1 mg/die. È stata registrata un'importante riduzione della ricorrenza di otite (solo 3 episodi per anno), con diminuzione del volume di adenoidi e linfonodi.

#### Sindrome legata all'X da immunodisregolazione-poliendocrinopatia-enteropatia (IPEX)

Bambino di 6 anni, con IPEX diagnosticata nel primo mese di vita per la presenza della mutazione FOXP3, e con comparsa, nel primo anno di vita, di un quadro sintomatologico complesso (enteropatia autoimmune, grave dermatite atopica, alopecia, diabete autoimmune, tiroidite e citopenia autoimmune) refrattario al trattamento a base di glucocorticoidi, immunosoppressori (ciclosporina e tacrolimus), nutrizione parenterale e profilassi antibatterica, è stato trattato con sirolimus al dosaggio di 4 mg/die, senza sospendere la terapia steroidea ma con interruzione di quella antibiotica. Purtroppo, non è stato possibile valutare gli effetti attesi in quanto il trattamento è stato sospeso dopo appena tre mesi per insorgenza di polmonite batterica, potenzialmente correlata ai farmaci.

#### Iperinsulinismo congenito CHI

Bambino di 6 anni, con CHI diagnosticato all'età di 3 anni, in base alla mutazione del gene SUR1 che codifica per il canale del potassio, e con episodi frequenti di ipoglicemia refrattari al trattamento con diazossido o octreotide, è stato trattato con sirolimus alla massima dose di 4 mg/die, continuando il monitoraggio quotidiano della glicemia. La sua condizione clinica è migliorata visibilmente, con riduzione degli episodi di ipoglicemia del 33%, aumento dei valori di glicemia del 25% e riduzione degli episodi di iperglicemia del 20%, rispetto ai periodi precedenti.

#### Malformazione vascolare del ginocchio

Ragazzo di 13 anni, con lunga storia di dolore e gonfiore al ginocchio sinistro e flessione non superiore a 80°, con malformazione artero-venosa localizzata nel muscolo quadricipite, al di sopra dell'articolazione, diagnosticata tramite angio-TC, ha iniziato, dopo fallimento della scleroterapia, un ciclo di terapia con sirolimus (al basso dosaggio di 1 mg/die, per testare tollerabilità e sicurezza). A due mesi dal trattamento, il paziente ha ottenuto i primi benefici con una diminuzione del dolore e un miglioramento del movimento, con una flessione del ginocchio di oltre 100°. Dopo 5 mesi di trattamento, i miglioramenti sono stati ancora più evidenti, visto che ha potuto praticare, per la prima volta, sport come il calcio. Il trattamento è ancora in corso e non ha riportato complicazioni né eventi avversi.

## Revisione sistematica

Dei 636 articoli pubblicati sull'uso degli inibitori della mTOR nelle sindromi studiate nel progetto, sono stati selezionati 101 articoli, dopo esclusione di review e di studi senza un chiaro management terapeutico (studi senza dati su dosaggio né su efficacia e sicurezza, e studi non terminati). I risultati sono stati raggruppati per malattia.

### Sindrome autoimmune linfoproliferativa (ALPS)

Su un totale di 65 bambini con ALPS, inclusi in 8 studi, trattati con sirolimus al dosaggio medio di 2,4 mg/m<sup>2</sup> è stata riportata una remissione completa o parziale della malattia nel 94% dei casi, particolarmente in quei pazienti con citopenia autoimmune. Non sono stati riportati eventi avversi gravi.

### Sindrome legata all'X da immunodisregolazione-poliendocrinopatia-enteropatia (IPEX)

Il trattamento con sirolimus della sindrome da IPEX e da IPEX-like è stato valutato, rispettivamente, in 14 e 5 bambini al dosaggio medio di 1mg/m<sup>2</sup>/die. Il miglioramento della malattia è stato registrato in 11 casi, non è emerso in 7 casi (secondo referto istologico) e non è stato valutato in un caso, poiché il trattamento è stato sospeso per comparsa di diarrea profusa.

### Malattia di Castleman idiopatica multicentrica (iMCD) e Sindrome da attivazione della PI3-chinasi delta (APDS)

L'uso off-label di sirolimus in queste due malattie è stato riportato in un singolo case report, per quanto riguarda la iMCD e in due report per la APDS. In entrambi i casi, il trattamento è risultato efficace e non sono emersi eventi avversi gravi.

### Sclerosi tuberosa complessa

Un totale di 255 bambini colpiti da ST inclusi in 32 studi sono stati trattati con sirolimus al dosaggio medio di 3,6 mg/m<sup>2</sup>/die. Tra questi 148 hanno ricevuto solo un trattamento topico per le lesioni cutanee tipiche della ST. Tutti i pazienti hanno riportato benefici senza eventi avversi gravi.

Ventuno studi hanno incluso complessivamente 137 bambini trattati per la stessa patologia con everolimus al dosaggio medio di 3,9 mg/m<sup>2</sup>/die.

La remissione completa o parziale della malattia è stata osservata nel 91% dei bambini trattati con sirolimus e nell'88% di quelli con everolimus.

### Anomalie vascolari

In totale, 91 casi di bambini con malformazioni vascolari hanno ricevuto benefici dal trattamento con sirolimus (20 per uso topico e 71 per uso orale al dosaggio medio di 1,6 mg/m<sup>2</sup>/die). L'uso di sirolimus è stato anche documentato in 13 bambini con la sindrome del nevo blu (Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome) al dosaggio medio di 1,2 mg/m<sup>2</sup>/die.

### Iperinsulinismo congenito

Sono stati descritti 18 casi su 21 di successo terapeutico del sirolimus in bambini con iperinsulinismo congenito al dosaggio medio di 5,8mg/ m<sup>2</sup>/die, senza comparsa di eventi avversi gravi. L'unico paziente trattato con everolimus al dosaggio di 7,7mg/m<sup>2</sup>/die, invece, non ha ottenuto la risposta clinica attesa.

In conclusione, l'esperienza clinica ha dimostrato come l'azione antiproliferativa degli inibitori della mTOR, sirolimus e analoghi, può essere efficace e ben tollerata, anche a bassi dosaggi, in una grande varietà di malattie seppur non correlate da un punto di vista patogenetico.

**Parole chiave:** sirolimus, everolimus, pediatria, off-label, malattie rare

### **Riferimento bibliografico**

Bevacqua M, et al. Off-Label Use of Sirolimus and Everolimus in a Pediatric Center: A Case Series and Review of the Literature. *Pediatric Drugs* (2019) 21:185–193.

**Utilizzo delle strategie terapeutiche e consumo di risorse nei pazienti trattati per l'artrite psoriasica: risultati di un'analisi del mondo reale in un contesto italiano***A cura del Dott. Luca Gallelli*

Circa un terzo dei pazienti con artrite reumatoide (RA) non ottengono una risposta sufficiente dopo il trattamento con un farmaco antireumatico biologico (bDMARD) a causa di basse concentrazioni sieriche per cui l'effetto clinico non viene raggiunto. Per tale motivo le scelte attuabili sono rappresentate dall'aumento della dose o dallo switch ad un altro biologico che abbia lo stesso meccanismo d'azione.

Comunque vi sono anche condizioni cliniche in cui il paziente ha sufficienti concentrazioni plasmatiche di farmaco ma non ha risposta clinica, ed in tal caso è opportuno passare ad un biologico con un meccanismo d'azione differente.

L'adalimumab è un farmaco biologico inibitore del TNF caratterizzato da una ampia variabilità farmacocinetica. La concentrazione sierica  $> 5.0 \mu\text{g/mL}$  è associata a iperdosaggio mentre concentrazioni comprese tra  $1,2$  e  $1,5 \mu\text{g/mL}$  si associano ad una buona risposta clinica. Comunque alcuni autori hanno dimostrato che le concentrazioni  $< 0,5 \mu\text{g/mL}$  identificano un basso dosaggio mentre concentrazioni comprese tra  $0,5$  e  $5,0 \mu\text{g/mL}$  si associano a una buona risposta clinica.

Lo scopo dello studio è stato quello di valutare se la concentrazione sierica di adalimumab è inversamente correlata all'efficacia di etanercept in pazienti con artrite reumatoide.

È stato effettuato un studio prospettico su pazienti con artrite reumatoide trattati con etanercept ed inclusi nel "Reade Rheumatology Registry". I pazienti in trattamento con etanercept e precedentemente trattati con adalimumab, nello stesso registro erano suddivisi, in base alle concentrazioni plasmatiche di adalimumab, in tre gruppi: pazienti con concentrazioni plasmatiche  $< 0,5 \mu\text{g/mL}$  prima della interruzione di adalimumab; pazienti con concentrazioni plasmatiche comprese nel range  $0,5-5,0 \mu\text{g/mL}$  e pazienti con concentrazioni plasmatiche  $\geq 5,0 \mu\text{g/mL}$ .

La concentrazione plasmatica di Adalimumab è stata determinata mediante test ELISA.

La risposta clinica è definita come la percentuale di pazienti che dopo 28 e 52 settimane di terapia hanno raggiunto un tasso di risposta buono / moderato secondo le linee guida EULAR. Inoltre, dopo 52 settimane di terapia sono stati valutati come indice di risposta clinica la percentuale di pazienti che hanno ottenuto un miglioramento ai criteri di remissione misurata mediante indice di attività di malattia semplificata (SDAI) e la variazione nel punteggio di attività di malattia delle 28 articolazioni (ADAS28) e nel valore della velocità di eritrosedimentazione (VES).

Nello studio sono stati inclusi 449 pazienti di cui 380 erano naive su biologico (85%) e 69 erano prima in trattamento con adalimumab (15%). Le caratteristiche cliniche dei pazienti erano simili e la mediana di follow-up su etanercept era di 52 settimane (range 28-52). In 63 dei 69 pazienti trattati con adalimumab erano disponibili i campioni sierici (91%). La valutazione delle concentrazioni plasmatiche di adalimumab ha dimostrato che 18 pazienti avevano una concentrazione sierica  $< 0.5 \mu\text{g/mL}$  (mediana  $0,0$ , IQR  $0,00-0,05 \mu\text{g/mL}$ ), 18 avevano una concentrazione sierica di  $0.5-5.0 \mu\text{g/mL}$  (mediana  $2,5$ , IQR  $1,5-4,3 \mu\text{g/mL}$ ), e 27 una concentrazione  $\geq 5.0 \mu\text{g/mL}$  (mediana  $7,4$ , IQR  $6,0-11,8 \mu\text{g/mL}$ ). Gli anticorpi anti adalimumab sono stati identificati rispettivamente in 16 (89%), 6 (33%), e 3 (11%) pazienti.

Dopo 52 settimane di trattamento si è ottenuta una risposta clinica buona/moderata in accordo ai criteri EULAR in 40 pazienti che da adalimumab sono passati ad etanercept (58%) ed in 281 pazienti-naive su etanercept (74%;  $p = 0.03$ ). In particolare, tale risposta è stata ottenuta in 13 dei 18 pazienti con concentrazione di adalimumab  $< 0.5 \mu\text{g/mL}$ ; in 9 di 18 (50%) con concentrazione  $0.5-5.0 \mu\text{g/mL}$  ed in 14 di 27 (52%) con concentrazione  $\geq 5.0 \mu\text{g/mL}$ .

I pazienti che sono passati da adalimumab a etanercept hanno avuto una risposta clinica inferiore rispetto ai pazienti-naive trattati con etanercept, malgrado comunque questa differenza non sia stata statisticamente significativa (OR  $1.40$ , 95% CI  $0.39-5.03$ ;  $p = 0.60$ ).

Risultati analoghi sono stati ottenuti a 28 e 52 settimane per le altre scale di valutazione clinica SDAI e DAS28.

I risultati ottenuti documentano che pazienti con AR e con una risposta inadeguata ad adalimumab, in presenza di concentrazioni di farmaco sufficienti, beneficiano di meno al passaggio ad un altro inibitore del TNF, etanercept. Al contrario, i pazienti non responders ad adalimumab e con bassi livelli sierici di farmaco, rispondono al trattamento con etanercept in maniera simile ai pazienti naive su etanercept.

**Parole chiave:** TDM, farmaci biologici, switch

**Conflitto di interessi:**

Il registro è stato parzialmente sponsorizzato Abbvie, Novartis, and Sanofi. Comunque, alcuni autori non hanno dichiarato conflitto di interessi mentre altri hanno ricevuto incarichi/onorari da varie aziende farmaceutiche.

**Riferimenti bibliografici**

*l'Ami et al. Serum drug concentrations to optimize switching from adalimumab to etanercept in rheumatoid arthritis. Scandinavian Journal of Rheumatology, DOI: 10.1080/03009742.2019.1577915*

**Studio clinico sull'utilizzo del galcanezumab nella prevenzione della cefalea a grappolo**

*A cura del Dott. Andrea Ballerini*

La cefalea a grappolo è un disturbo invalidante che è caratterizzato da attacchi di intensa cefalea su un lato della testa, con agitazione o irrequietezza spesso associati a lacrimazione, disturbi congiuntivali e congestione nasale. Quando non vengono trattati gli attacchi durano dai 15 ai 180 minuti e possono verificarsi una o più volte al giorno durante i periodi di cefalea a grappolo che possono durare da settimane a mesi. I periodi di cefalea a grappolo sono separati da fasi di remissioni senza attacco dalla durata variabile, a seconda che il paziente abbia mal di testa episodico o cefalea cronica a grappolo. La forma episodica è più comune della forma cronica, colpisce dal 75 al 90% delle persone con questo disturbo ed è caratterizzata da attacchi che si verificano in periodi di cefalea a grappolo (o attacchi) separati da periodi di remissione senza dolore. Questa patologia ha un effetto negativo sulla qualità della vita, sullo svolgimento delle attività quotidiane e sulla capacità di lavorare. I pazienti possono descrivere la cefalea a grappolo come il dolore peggiore che hanno provato nella loro vita, e casi di suicidio e/o ideazione suicidaria sono stati segnalati durante i periodi di cefalea a grappolo. Il trattamento della cefalea a grappolo è finalizzato a terminare gli attacchi e viene utilizzato anche preventivamente per ridurre la frequenza degli attacchi. I trattamenti comunemente usati per gli attacchi di cefalea a grappolo includono l'utilizzo di ossigeno ad altra pressione ed i triptani - agonisti selettivi del recettore della serotonina che attivano i recettori 5-HT<sub>1B</sub> e 5-HT<sub>1D</sub>. Per esempio, sono utilizzati il sumatriptan sottocutaneo o intranasale, ed il zolmitriptan, somministrato intranasalmente. Al momento non ci sono farmaci approvati per la prevenzione della cefalea a grappolo negli Stati Uniti. I trattamenti off-label includono il verapamil (calcio antagonista) ed il litio ad alto dosaggio, ognuno dei quali è stato associato ad effetti collaterali. La gravità degli attacchi in alcuni pazienti ha portato allo sviluppo di trattamenti invasivi come la stimolazione profonda del cervello (deep-brain stimulation), la sezione/taglio della radice nervosa trigeminale e la stimolazione del nervo occipitale.

Il galcanezumab è un anticorpo monoclonale umanizzato che si lega selettivamente al peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP, calcitonin gene-related peptide) e ne inibisce l'attività. Il ruolo del CGRP nella cefalea a grappolo ha fornito la motivazione per la valutazione del galcanezumab per la prevenzione della cefalea a grappolo, vista anche la sua efficacia già dimostrata nel trattamento preventivo dell'emicrania.

Lo scopo del presente studio era quello di valutare la sicurezza e l'efficacia del galcanezumab somministrato per via sottocutanea alla dose di 300 mg per la prevenzione della cefalea a

grappolo.

Sono stati arruolati nello studio i pazienti che avevano avuto almeno un attacco ogni due giorni, almeno quattro attacchi totali e non più di otto attacchi al giorno durante la fase di valutazione iniziale, nonché una storia di periodi di cefalea a grappolo della durata di almeno 6 settimane. I pazienti arruolati sono poi stati randomizzati alla terapia con galcanezumab (alla dose di 300 mg) o placebo, somministrati per via sottocutanea al basale ed a 1 mese. L'obiettivo primario dello studio clinico era di valutare la diminuzione della frequenza di attacchi di cefalea a grappolo settimanali nel corso delle prime tre settimane dopo la ricezione della prima dose di galcanezumab. L'endpoint secondario era di valutare la percentuale di pazienti che hanno avuto una riduzione di almeno il 50% della frequenza di attacchi di cefalea a grappolo nel corso della terza settimana successiva al trattamento.

Le analisi di efficacia e sicurezza sono state condotte nella popolazione intention-to-treat modificata, che consisteva in tutti i pazienti che erano stati assegnati casualmente a un gruppo di sperimentazione e che avevano ricevuto almeno una dose di galcanezumab o placebo.

Lo studio è descritto su ClinicalTrials.gov con il numero NCT02397473 ed è stato finanziato da Eli Lilly.

La fase di arruolamento è stata interrotta prima che lo studio raggiungesse la dimensione del campione pianificato per il basso numero di pazienti che manifestavano episodi di cefalea a grappolo attiva durante il periodo di screening. Su 314 pazienti esaminati, 106 sono stati sottoposti a randomizzazione e hanno ricevuto almeno una dose di galcanezumab o placebo (intention to treat population modificata per l'analisi dell'end-point primario); 49 pazienti sono stati trattati galcanezumab e 57 trattati con placebo. Dei 106 pazienti, 74 (35 nel gruppo galcanezumab e 39 nel gruppo placebo) sono entrati nello screening mentre erano in un periodo attivo di cefalea a grappolo; i restanti 32 pazienti (14 nel gruppo galcanezumab e 18 nel gruppo placebo) sono stati screenati mentre erano in remissione e hanno avuto l'inizio di un periodo di cefalea a grappolo attivo durante lo screening.

I gruppi di sperimentazione sono stati bilanciati rispetto alle caratteristiche demografiche e cliniche. L'età media dei pazienti era di 47 anni nel gruppo galcanezumab e di 45 anni nel gruppo placebo, e la maggior parte dei pazienti erano uomini (84% e 82%, rispettivamente). Circa due terzi dei pazienti sono stati arruolati in Europa.

Il numero medio di attacchi di cefalea a grappolo alla settimana nel periodo di riferimento era di  $17,8 \pm 10,1$  nel gruppo galcanezumab e di  $17,3 \pm 10,1$  nel gruppo placebo. Hanno ricevuto entrambe le dosi previste di trattamento 46 pazienti (94%) nel gruppo galcanezumab e 47 (82%) nel gruppo placebo. La fase in doppio cieco dello studio è stata completata dal 92% dei pazienti assegnati a ricevere il galcanezumab e dal 79% di quelli assegnati al placebo ( $P = 0,10$ ). Nel gruppo placebo, il 14% dei pazienti ha interrotto lo studio durante la fase in doppio cieco a causa della mancanza di efficacia, rispetto al 2% dei pazienti trattati con galcanezumab.

La riduzione media della frequenza settimanale degli attacchi di cefalea a grappolo nelle tre settimane successive al trattamento è stata di  $8,7 \pm 1,4$  nel gruppo con galcanezumab, rispetto a  $5,2 \pm 1,3$  nel gruppo placebo (differenza media tra i due gruppi di 3,5 attacchi a settimana; con un intervallo di confidenza del 95% compreso tra 0,2 e 6,7 attacchi con  $P = 0,04$ ). La riduzione percentuale media nella frequenza settimanale di attacchi di cefalea a grappolo rispetto al basale nelle prime tre settimane è stata del 52% nel gruppo galcanezumab rispetto al 27% nel gruppo placebo. L'endpoint secondario, ovvero la percentuale di pazienti che ha mostrato una riduzione di almeno il 50% della frequenza di attacchi settimanali alla terza settimana era del 71% nel gruppo con galcanezumab, rispetto al 53% nel gruppo con placebo ( $P = 0,046$ ).

Durante la fase in doppio cieco dello studio non si sono verificati decessi o gravi eventi avversi. C'era una maggiore frequenza di eventi avversi nel gruppo galcanezumab rispetto al gruppo trattato con placebo (43% vs. 33%), con la maggior parte degli eventi classificati di lieve e moderata gravità. La terapia è stata sospesa per eventi avversi nel 4% dei pazienti nel gruppo trattato con galcanezumab e nel 2% nel gruppo placebo.

Il dolore del sito di iniezione si è verificato nell'8% dei pazienti nel gruppo galcanezumab, rispetto a nessuno nel gruppo placebo ( $P = 0,04$ ). Non sono state osservate differenze clinicamente significative tra i gruppi di sperimentazione per quanto riguarda le analisi di

laboratorio (compresi i test di funzionalità epatica), i segni vitali o le variabili elettrocardiografiche.

Al basale avevano anticorpi anti-galcanezumab presenti 6 pazienti che erano stati assegnati al gruppo galcanezumab e 2 che erano stati assegnati al gruppo placebo. Nessun paziente ha però sviluppato un'immunità anticorpale antifarmaco durante la fase di trattamento dello studio.

Il galcanezumab somministrato per via sottocutanea alla dose di 300 mg una volta al mese ha ridotto la frequenza di attacchi settimanali di cefalea a grappolo episodici nelle 3 settimane successive all'iniezione del farmaco.

In conclusione, in questo studio che ha coinvolto pazienti con cefalea a grappolo episodica in cui il reclutamento è stato interrotto prima di avere arruolato il numero previsto di pazienti, una singola iniezione di galcanezumab alla dose di 300 mg ha ridotto la frequenza di attacchi di cefalea a grappolo nelle prime 3 settimane successive al trattamento. Sono necessari studi clinici con una durata più lunga ed una casistica più numerosa per determinare la durata e la sicurezza di questo farmaco. Ulteriori informazioni sarebbero ottenibili dal confronto diretto con altre terapie.

**Parole chiave:**

Efficacia; Sicurezza; Galcanezumab; Cefalea a grappolo.

**Conflitto di interessi:**

Sono stati segnalati conflitti d'interessi da parte degli autori e sono disponibili su NEJM.org.

**Riferimenti bibliografici:**

Peter J. Goadsby, David W. Dodick, Massimo Leone, Jennifer N. Bardos, Tina M. Oakes, Brian A. Millen, Chunmei Zhou, Sherie A. Dowsett, Sheena K. Aurora, Andrew H. Ahn, Jyun-Yan Yang, Robert R. Conley, James M. Martinez.

Trial of Galcanezumab in Prevention of Episodic Cluster Headache.

N Engl J Med 2019;381:132-41. DOI: 10.1056/NEJMoa1813440

---

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

---

**Distacco dell'ago Risperdal® CONSTA®. Tassi di incidenza prima e dopo la riprogettazione del kit: uno studio retrospettivo con l'uso di documentazione sanitaria elettronica ed elaborazione del linguaggio naturale nel Department of Veterans Affairs**

A cura della Dott.ssa Maria Cecilia Giron

I farmaci antipsicotici vengono somministrati per trattare la schizofrenia e i sintomi maniacali del disturbo bipolare. La schizofrenia è una patologia cerebrale cronica, grave e invalidante con un'incidenza pari all'1% della popolazione mondiale, che determina diversi segni e sintomi, tra cui allucinazioni, linguaggio e/o comportamento disordinati e sintomi negativi. La maggior parte dei pazienti con schizofrenia, pur in trattamento, rimane parzialmente disabile. Il disturbo bipolare, caratterizzato da rapidi cambiamenti di umore e comportamento, è una malattia episodica permanente che colpisce circa l'1% della popolazione mondiale.

Il risperidone, un antipsicotico atipico, viene impiegato per il trattamento di schizofrenia e disturbo schizoaffettivo, per la terapia di mantenimento del disturbo bipolare I e per ritardare l'insorgenza di episodi di umore. Gli antipsicotici iniettabili a lunga durata d'azione hanno dimostrato una migliore aderenza ed una minore variabilità delle concentrazioni plasmatiche del farmaco. Risperdal® CONSTA® è una formulazione somministrata ogni 2 settimane per iniezione intramuscolare ad azione prolungata che consente di ottenere un rilascio lento e costante di risperidone come polvere in sospensione. Negli Stati Uniti sono disponibili quattro dosaggi (12,5, 25, 37,5 e 50 mg) di risperidone per flaconcino. La specialità farmaceutica



viene fornita sottoforma di kit contenente i seguenti componenti: una fiala riempita con microsferi iniettabili di risperidone a rilascio prolungato, una siringa preriempita contenente 2 mL di diluente per la ricostituzione delle microsferi prima dell'iniezione, un dispositivo Alaris SmartSite di collegamento fra l'ago e la fiala (prodotto da CareFusion, precedentemente Cardinal Health), utilizzato per l'accesso alla fiala e la ricostituzione della polvere e la successiva iniezione, un ago per iniezione nel gluteo 20G (0,9 mm x 50 mm) con un dispositivo di sicurezza Needle-Pro® o un ago per iniezione nel deltoide 21G (0,8 mm x 25 mm) con un dispositivo di sicurezza Needle-Pro® (Smiths Medical North America). Il kit Risperdal® CONSTA® è composto da componenti che vengono assemblati e ricostituiti prima dell'iniezione intramuscolare.

Nel 2009, l'industria farmaceutica Janssen ha ricevuto le prime segnalazioni di potenziali problemi di distacco dell'ago dal dispositivo Risperdal® CONSTA®. Nel 2013 sono state presentate 439 segnalazioni di distacco dell'ago su una distribuzione mondiale di 6.738.526 di kit (tasso di segnalazione=0,0065%). Di conseguenza, l'industria farmaceutica Janssen ha apportato miglioramenti incrementali alla componentistica così da ridurre il rischio di distacco. Lo sviluppo di un kit di seconda generazione è stato avviato nel 2011 con miglioramenti di diversi componenti del dispositivo e nuove istruzioni per l'uso. Nel 2014, il kit di seconda generazione è stato approvato dalle autorità regolatorie ed introdotto negli Stati Uniti nell'agosto 2015 con la successiva scomparsa dei kit di prima generazione sul mercato a dicembre 2015.

Scopo di questo studio è stato di confrontare il tasso di incidenza del distacco dell'ago dal dispositivo Risperdal® CONSTA® di prima generazione rispetto a quello del kit di seconda generazione, tramite l'uso di documentazione sanitaria elettronica ed elaborazione del linguaggio naturale prima e dopo l'introduzione del nuovo kit ridisegnato.

Questo studio di coorte comparativo retrospettivo sul distacco dell'ago dal dispositivo Risperdal® CONSTA® è stato condotto da ricercatori dell'industria farmaceutica Janssen in collaborazione con ricercatori della ditta Anolinx, del Department of Veterans Affairs (Salt Lake City Health Care System) e dell'University of Utah School of Medicine di Salt Lake City, in 3 fasi: (1) uno studio pilota per valutare la metodologia, (2) uno studio di base per stabilire il tasso di incidenza di distacco dell'ago dal kit di prima generazione e (3) uno studio di follow-up per stabilire il tasso di incidenza di distacco dell'ago dal kit di seconda generazione. Lo studio è stato condotto dal Department of Veterans Affairs (VA) degli Stati Uniti tra i pazienti che hanno ricevuto almeno un'iniezione di Risperdal® CONSTA®. La fase pilota è stata condotta negli ospedali di 6 centri VA da cui sono state ricevute segnalazioni di distacchi (una per ciascun ospedale). Le coorti dello studio di base (anno 2013) e di follow-up (da dicembre 2015 a dicembre 2016) hanno coinvolto pazienti trattati con almeno un'iniezione col dispositivo Risperdal® CONSTA® nell'intero sistema sanitario dei VA.

Come outcome primario è stata scelta la differenza nei tassi di incidenza di distacco dell'ago confrontando le coorti di base e di follow-up. Gli eventi di distacco dell'ago sono stati identificati esaminando le cartelle cliniche dei pazienti che avevano ricevuto almeno un'iniezione di Risperdal® CONSTA® durante la finestra di osservazione. I codici di procedura clinica e di impiego del farmaco sono stati utilizzati per identificare l'iniezione mentre la cartella clinica elettronica e l'elaborazione del linguaggio naturale sono stati usati per identificare il distacco dell'ago.

Nello studio pilota sono stati identificati un sottoinsieme di distacchi segnalati spontaneamente e diversi eventi precedentemente non segnalati. Nello studio di base volto alla valutazione del dispositivo originale, da gennaio a dicembre 2013, sono stati identificati 22 distacchi di ago (n=14 iniezioni al deltoide; con parziale (n=12) o mancata (n=3) somministrazione di farmaco) in un totale di 47.934 amministrazioni del farmaco (incidenza = 0,0459%) a 3608 pazienti in un censimento delle amministrazioni del VA. Nello studio di follow-up del dispositivo riprogettato, da dicembre 2015 a dicembre 2016, sono stati segnalati 14 distacchi (n=7 iniezioni al deltoide; con parziale (n=4) o mancata (n=6) somministrazione di farmaco) in 41.819 iniezioni (incidenza = 0,0335%) a 3008 pazienti, ad indicare che l'uso del dispositivo di seconda generazione ha determinato una riduzione del 27% di incidenza di distacco dell'ago.

In conclusione, il presente studio, basato su segnalazioni sollecitate, ha permesso di identificare con maggior precisione eventi di distacco dell'ago dal dispositivo Risperdal® CONSTA® di somministrazione del farmaco risperidone ed ha dimostrato la migliore performance del kit ridisegnato di seconda generazione con una riduzione dell'incidenza di eventi di distacco dell'ago nelle strutture cliniche VA.

**Parole chiave:** psicosi, risperidone, kit di iniezione

**Conflitto d'interesse:** Lo studio è stato finanziato dalla ditta farmaceutica Janssen Pharmaceuticals. Alcuni autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti da diverse aziende farmaceutiche.

**Riferimento bibliografico:**

Wilcox MA, et al. Risperdal® CONSTA® Needle Detachment. Incidence Rates Before and After Kit Redesign: A Retrospective Study using Electronic Health Records and Natural Language Processing in the Department of Veterans Affairs. *Neurol Ther.* 2019;8(1):95-108. doi: 10.1007/s40120-019-0130-7.

---

## 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. Andrea Ballerini (Università di Milano) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Università della Campania) Prof. Luca Gallelli (Università di Catanzaro) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova)

[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@sigr.it](mailto:sif.farmacologia@sigr.it) con oggetto: CANCELLA.