



## Newsletter numero 291 del 01.02.2021

**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

- Risultati intermedi del Trial di Fase 1-2a del vaccino Ad26.COV2.S contro il COVID-19
- Effetto dell'uso pre-esposizione dell'idrossiclorochina sulla mortalità da COVID-19: studio di coorte in pazienti con artrite reumatoide o lupus eritematoso sistemico usando i dati della piattaforma OpenSAFELY
- Uso materno di antibiotici durante la gravidanza e rischio di asma nei bambini: uno studio di coorte basato sulla popolazione e sui fratelli
- Un anticorpo monoclonale neutralizzante per pazienti ospedalizzati con Covid-19

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

- Studio di fattibilità per misurare il tempo di transito intestinale nella costipazione pediatrica tramite un nuovo dispositivo mini-capsula per l'imaging con risonanza magnetica
- Studi di fattibilità precoce su dispositivi cardiovascolari negli Stati Uniti
- Associazione tra compenso devoluto dalle aziende al clinico specialista e la selezione di dispositivo defibrillatore cardioverter impiantabile (ICD)

**Risultati intermedi del Trial di Fase 1-2a del vaccino Ad26.COVS2 contro il COVID-19**

A cura del Dott. Giacomo Luci e del Prof. Antonello Di Paolo

La malattia da SARS-CoV-2 (COVID-19) emersa in Cina alla fine del 2019 ha dato origine ad una pandemia che ha infettato milioni di persone nel mondo, portando manifestazioni cliniche che vanno dall'asintomaticità fino all'insufficienza respiratoria e all'exitus.

Lo sviluppo di vaccini efficaci per contenere i contagi da COVID-19, diminuire il più possibile la pressione sulle strutture ospedaliere e per contrastare gli effetti negativi generali sull'economia globale è estremamente urgente e necessario, ed il vaccino Ad26.COVS2 è uno di quelli in fase di studio.

Sono già distribuiti e somministrati vari tipi di vaccini su scala globale, sebbene esista il bisogno di incrementare ulteriormente il numero di dosi disponibili per coprire l'intera popolazione mondiale quanto prima. In questo studio sono riportati i risultati parziali del nuovo vaccino Ad26.COVS2, sottoposto ad un trial di fase 1-2A multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo.

Il vaccino Ad26.COVS2 è un vettore virale dell'adenotipo 26 (Ad26) ricombinante e incompetente alla replicazione, che codifica per una proteina SARS-CoV-2 spike (S) a lunghezza intera e stabilizzata.

Ad26.COVS2 è derivato dal primo isolato clinico del ceppo Wuhan (Wuhan 2019; sequenza dell'intero genoma, NC\_045512), mentre il vettore Ad26 è usato nel vaccino contro l'Ebola (approvato dall'EMA) e nei vaccini candidati contro il virus respiratorio sinciziale, il virus dell'immunodeficienza umana e il virus Zika. I vaccini basati su Ad26 sono generalmente sicuri e altamente immunogenici.

Il trial ha incluso pazienti adulti sani, compresi in un'età tra i 18 ed i 55 anni, divisi in due coorti: 1A, nella quale hanno arruolato 375 partecipanti, e la 1B con 25 partecipanti e a carattere esplorativo al fine di analizzare più approfonditamente l'immunogenicità. Gli altri pazienti arruolati nello studio includevano gli adulti sani con età uguale o superiore a 65 anni. Quest'ultimi sono entrati a far parte della coorte 3 (375 partecipanti).

Per i dati a lungo termine, lo scorso Novembre 2020 è iniziato l'arruolamento della coorte 2, ma i dati non sono pubblicati su questo studio.

I pazienti delle coorti 1 e 3 sono stati assegnati random, in ugual numero, ad uno dei seguenti gruppi di vaccinazione: bassa dose seguita da bassa dose; bassa dose seguita da placebo; alta dose seguita da alta dose; alta dose seguita da placebo. I dati sono stati raccolti dopo la somministrazione della seconda dose (vaccino o placebo) ed i partecipanti e gli investigatori sono rimasti all'oscuro delle assegnazioni ai gruppi di prova durante lo studio. I pazienti hanno ricevuto Ad26.COVS2 a bassa dose ( $5 \times 10^{10}$  particelle virali/ml) e ad alta dose ( $1 \times 10^{11}$  particelle virali/ml), somministrate intramuscolarmente in una dose singola, oppure in due dosi a 56 giorni di distanza l'una dall'altra secondo gli schemi sopra riportati.

L'endpoint primario dello studio è stato quello di analizzare la sicurezza e gli eventi avversi (AE) al vaccino (reactogenicity), mentre l'endpoint secondario è stato quello di analizzare l'immunità umorale e cellulare alla proteina SARS-CoV-2 S. E' stato previsto anche un follow-up per analizzare i possibili AE, la sicurezza e l'immunogenicità ai giorni 7,28 e 71 dopo la vaccinazione in ogni coorte.

La valutazione degli AE era disponibile per tutti i pazienti arruolati nello studio. Nelle due coorti, gli AE locali sollecitati erano per lo più di grado 1 o 2 e l'evento più frequente è stato il dolore nel sito di iniezione. Nella coorte 1, gli AE locali sollecitati sono stati riportati nel 64% nei volontari sottoposti a basse dosi, nel 78% in quelli sottoposti ad alte dosi, e nel 9% dei casi nei pazienti sottoposti a placebo. Nella coorte 3, eventi avversi locali sollecitati sono stati segnalati nel 41% dei destinatari a basse dosi, nel 42% nei riceventi alte dosi ed il 14% destinatari di placebo. In generale, nelle due coorti, gli eventi avversi più frequenti sono stati stanchezza, cefalea e mialgia. Nella coorte 1, AE sistemici richiesti sono stati riportati nel 65% dei riceventi il basso dosaggio, nell'84% dei riceventi l'alto dosaggio ed il 26% nei riceventi placebo. Nella coorte 3, gli AE sistemici sollecitati sono stati riportati nel 46% dei destinatari delle basse dosi, nel 55% delle dosi elevate e nel 23% nei destinatari di placebo.

Nella coorte 1, la febbre è stata segnalata nel 15% dei riceventi le basse dosi e nel 39% dei riceventi ad alte dosi; febbre di grado 3 (intervallo di temperatura, da 39,0 a 40,0 °C) è stata segnalata nel 5% e nel 9% dei riceventi le basse e le alte dosi, rispettivamente. Nella coorte 3, la febbre è stata segnalata nel 4% dei riceventi le basse dosi e nel 9% dei riceventi ad alte dosi; febbre di grado 3, è stata segnalata in nessun ricevente a basso dosaggio e nell'1% dei riceventi l'alto dosaggio, mentre nessun partecipante al gruppo placebo in nessuna delle due coorti ha riferito di avere febbre. Tutti i casi di febbre si sono verificati entro 2 giorni dall'immunizzazione e si sono risolti entro 1 o 2 giorni; più dell'80% dei partecipanti con febbre ha ricevuto un farmaco antipiretico all'inizio dei sintomi.

Nessun partecipante ha interrotto la sperimentazione a causa di un AE. Si sono verificati cinque AE gravi dei quali soltanto uno è stato correlato al vaccino: un caso di ipotensione, ritenuto dallo sperimentatore non correlato al vaccino a causa di una storia di ipotensione ricorrente; un caso di nefrolitiasi bilaterale in un partecipante con una storia di calcoli renali (non correlato); un caso di polmonite da legionella (non correlato); un peggioramento della sclerosi multipla, che era rimasta non diagnosticata per circa 8-10 anni sulla base dei risultati della risonanza magnetica (non correlata). L'unico AE correlato era rappresentato da un caso di febbre che ha portato al ricovero in ospedale a causa del sospetto di infezione COVID-19. Il paziente si è ripreso entro 12 ore e lo sperimentatore ha successivamente ritenuto che la febbre fosse correlata al vaccino.

L'immunogenicità è stata monitorata valutando la concentrazione media dell'anticorpo legante (GMC) con test ELISA, ed alla baseline era bassa in tutti i partecipanti allo studio. Nella coorte 1 e 3, al giorno 29 post-vaccinazione, l'immunogenicità è incrementata in tutti i gruppi partecipanti allo studio e al giorno 57 è aumentata ulteriormente. Dopo la prima dose, l'incidenza della sierconversione è stata del 100% in tutti tranne il gruppo ad alto dosaggio/placebo (97%). Quattordici giorni dopo la seconda dose, la sierconversione era del 100% in ciascun gruppo. Al giorno 71, i valori di immunogenicità erano simili a quelli del giorno 57.

Sebbene tutti gli studi di fase 3 in corso su altri vaccini COVID-19 abbiano valutato schemi a due dosi, una singola dose di Ad26.COV2.S ha suscitato una forte risposta umorale nella maggior parte dei soggetti vaccinati, con la presenza di legame alla proteina S e anticorpi neutralizzanti in più del 90% dei partecipanti, indipendentemente dal gruppo di età o dalla dose del vaccino. Inoltre, durante i 71 giorni di follow-up dopo la prima dose, i titoli anticorpali sono ulteriormente aumentati e stabilizzati, il che suggerisce la durata della risposta immunitaria indotta da Ad26.COV2.S. Tuttavia, è attualmente in corso lo studio valutante un'eventuale seconda dose e se questa possa aumentare l'efficacia e la durata della copertura vaccinale.

L'analisi ad interim di questo studio di fase 1-2A ha mostrato che il vaccino Ad26.COV2.S ha un profilo di sicurezza e tollerabilità accettabile, essendo immunogenico dopo una singola vaccinazione con la bassa o alta dose.

**Conflitti d'interesse:** Lo studio è stato supportato dalla "Johnson & Johnson" e dal contratto con il "Biomedical Advanced Research and Development Authority of the Department of Health and Human Services". Gli autori dello studio hanno ricevuto grants dalla Janssen durante la conduzione dello studio e il Dr. Barouch possiede dei patent sui vaccini anti COVID-19 (62/969,008 - 62/994,630 pending to Janssen).

**Parole chiave:** Vaccino, COVID-19, SARS-CoV-2, efficacia, sicurezza, Ad26.COV2.S.

**Riferimenti bibliografici:** Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, Heerwegh D, Truyers C, de Groot AM, et al. Interim Results of a Phase 1-2a Trial of Ad26.COV2.S Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2021:1-12. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034201>.

**Effetto dell'uso pre-esposizione dell'idrossiclorochina sulla mortalità da COVID-19: studio di coorte in pazienti con artrite reumatoide o lupus eritematoso sistemico usando i dati della piattaforma OpenSAFELY**

A cura del Dott. Andrea Ballerini

L'idrossiclorochina, un farmaco antireumatico della classe dei DMARD (disease modifying anti-rheumatic drug), indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide e del lupus eritematoso sistemico. All'inizio della grave pandemia di SARS-CoV-2, è stato ipotizzato che l'idrossiclorochina potesse avere benefici per il trattamento e la prevenzione del COVID-19. Da allora l'idrossiclorochina è stata studiata in diversi studi clinici prospettici e osservazionali senza alcuna evidenza di efficacia terapeutica nel trattamento di pazienti ricoverati per COVID-19 sintomatico.

Sono scarse anche le evidenze sull'efficacia dell'uso profilattico pre- o post-esposizione dell'idrossiclorochina per la prevenzione dell'infezione da SARS-CoV-2 o dei gravi esiti ad essa associati. Uno studio randomizzato e controllato che ha esaminato l'idrossiclorochina come profilassi post-esposizione non ha mostrato benefici significativi nella prevenzione dell'infezione da SARS-CoV-2, sebbene i risultati non escludessero un possibile beneficio. Sono in corso altri studi sull'utilizzo dell'idrossiclorochina pre-esposizione o post-esposizione.

L'idrossiclorochina ha dimostrato di inibire l'ingresso del virus SARS-CoV-2 nelle cellule epiteliali in vitro, ma molteplici studi clinici non ne hanno ancora validato i possibili benefici sulla mortalità come trattamento per pazienti con COVID-19. Il presente studio ha valutato l'efficacia dell'idrossiclorochina nel ridurre la mortalità da COVID-19 in pazienti già in trattamento con il farmaco per patologie reumatologiche.

Questo studio di coorte osservazionale è stato condotto utilizzando i dati delle cartelle cliniche elettroniche usate dai medici di medicina generale (assistenza primaria) utilizzando il software The Phoenix Partnership collegato alle registrazioni dei decessi dell'ufficio per le statistiche nazionali del Regno Unito tramite OpenSAFELY. OpenSAFELY è una piattaforma di analisi dei dati sviluppata durante la pandemia da COVID-19 per consentire l'analisi quasi in tempo reale dei dati provenienti dalle cure primarie (resi anonimi) coprendo circa il 40% della popolazione in Inghilterra. I dati includono tra i vari i dati demografici, i farmaci prescritti dalle cure primarie, le diagnosi e le misure dei parametri di laboratorio.

Nello studio sono stati inclusi tutti gli adulti di età pari o superiore a 18 anni registrati da un anno o più al 1° marzo 2020 (considerata data indice), con informazioni su età, sesso ed altre caratteristiche descritte nel dettaglio nell'articolo. All'interno di questa popolazione, sono state identificate le persone con uno o più codici diagnostici per l'artrite reumatoide o il lupus eritematoso sistemico per 6 mesi o più prima della data indice e che quindi avevano un'indicazione per l'uso di idrossiclorochina. Lo studio è stato approvato dalla Health Research Authority (REC 20 / LO / 0651) e dalla London School of Hygiene & Tropical Medicine Ethics Board, senza la necessità di richiedere il consenso da parte dei partecipanti.

È stato valutato l'uso di idrossiclorochina ( $\geq 2$  prescrizioni nei 6 mesi precedenti la data dell'indice, trattati) rispetto al mancato uso regolare del farmaco indipendentemente dall'uso di altri farmaci per il trattamento delle patologie (non trattati). L'outcome primario dello studio era la mortalità per COVID-19. Le persone non esposte all'idrossiclorochina prima della data indice sono state censurate se il farmaco veniva prescritto durante il follow-up (evento accaduto in  $<2\%$  dei non trattati).

L'elenco completo delle variabili considerate comprendeva età, sesso, etnia, l'utilizzo di altri farmaci immunosoppressori (come DMARD o corticosteroidi orali), abitudine al fumo, uso di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), indice di massa corporea, ipertensione, gravità del diabete misurata dai codici diagnostici e dall'emoglobina glicata, malattie cardiache, malattie del fegato, malattie respiratorie escluse l'asma, malattia renale misurata dalla velocità di filtrazione glomerulare stimata, ictus, demenza, cancro e assunzione della vaccinazione antinfluenzale nella stagione 2019-20.

Le covariate sono state riassunte con l'uso di statistiche descrittive, stratificate per stato di esposizione. Sono stati utilizzati modelli di regressione di Cox con giorni dalla data dell'indice come scala temporale per stimare gli hazard ratio (HR) e gli intervalli di confidenza (IC) al 95% per l'associazione tra l'uso regolare di idrossiclorochina e la mortalità COVID-19.

Sono state valutate le interazioni per stabilire se l'associazione tra uso regolare di idrossiclorochina e mortalità COVID-19 variava in base all'età, all'esposizione ad altri DMARD sintetici convenzionali, corticosteroidi orali e FANS. I valori di p (valutati a due code) sono stati calcolati con test di Wald.

Le analisi sono state condotte con Python, versione 3.8 e Structured Query Language Server 2016, Enterprise SP2 per la gestione dei dati e Stata, versione 16.1 per l'analisi.

Lo studio ha identificato 194'637 persone a cui è stata diagnosticata per la prima volta l'artrite reumatoide o il lupus eritematoso sistemico almeno 6 mesi prima del 1° marzo 2020 (la data indice). Di questi, 30'569 (15,7%) individui hanno ricevuto due o più prescrizioni di idrossiclorochina nei 6 mesi precedenti alla data indice (numero mediano di prescrizioni 5, IQR 3-6), dimostrando un possibile uso regolare del farmaco. Sebbene l'esposizione sia stata accertata nei 6 mesi precedenti la data dell'indice, 29'707 (97,2%) utilizzatori hanno ricevuto la prima prescrizione di idrossiclorochina prima di questa finestra di esposizione, mentre in 27'131 (88,8%) l'utilizzo del farmaco era iniziato 1 o più anni prima. I consumatori di idrossiclorochina erano più giovani (età media 63 anni [IQR 53-72] per i trattati con farmaco, rispetto ai 66 anni [55-76] per i non trattati con idrossiclorochina) e più probabilità di essere donne (76,3% dei trattati con idrossiclorochina erano donne, mentre il 70,2% dei non trattati erano donne). Le altre caratteristiche demografiche erano sostanzialmente simili tra i due gruppi. I consumatori di idrossiclorochina avevano maggiori probabilità di assumere altri DMARD sintetici convenzionali (51,5% vs 34,0%), corticosteroidi orali (22,5% vs 16,3%) e FANS (21,8% vs 16,3%) rispetto ai non trattati.

Tra il 1° marzo e il 13 luglio 2020, ci sono stati 547 decessi per COVID-19 tra le persone con artrite reumatoide o lupus eritematoso sistemico, 70 dei quali erano tra i consumatori regolari di idrossiclorochina. La mortalità cumulativa standardizzata stimata era dello 0,23% (IC al 95% 0,18-0,29) tra i trattati con idrossiclorochina e dello 0,22% (0,20-0,25) tra i non trattati. La differenza di rischio cumulativo assoluto era dello 0,008% (IC al 95% da -0,051 a 0,066). In analisi statistiche non aggiustate, gli utilizzatori regolari di idrossiclorochina avevano un rischio ridotto di mortalità da COVID-19 (HR 0,78, 95% CI 0,60-1,00). Dopo l'aggiustamento per età e sesso, non c'era più alcuna prova di riduzione del rischio (HR 1,08, 0,84-1,40). Inoltre, l'aggiustamento per tutte le covariate (HR 1,03, 0,80-1,33) non ha alterato le conclusioni. Non è stata evidenziata alcuna interazione per età, esposizione ad altri DMARD convenzionali, corticosteroidi orali o FANS. Anche analizzando separatamente le popolazioni affette da artrite reumatoide o lupus eritematoso sistemico, non è stato notato un effetto dell'uso di idrossiclorochina sulla mortalità da COVID-19.

I risultati di tutte le analisi di sensibilità hanno fornito risultati simili alle analisi primarie. Inoltre, l'uso di idrossiclorochina non era associato ad aumentata mortalità non-COVID-19, dopo aggiustamento per età e sesso (HR 1,00, IC 95% 0,87-1,15).

Questo studio non ha trovato alcuna prova dell'efficacia dell'idrossiclorochina nel ridurre la mortalità da COVID-19 in persone trattate con il farmaco per malattie reumatologiche già da prima dell'inizio dell'epidemia di COVID-19 in Inghilterra.

Lo studio presenta delle limitazioni che sono da considerare. Una limitazione è il rischio di confondimento residuo dovuto all'uso di farmaci non prescritti nella pratica clinica o rintracciabili dalle analisi effettuate quali i DMARD biologici, prescritti in setting diverso rispetto ai medici di famiglia considerati dai database analizzati. Un'altra limitazione è la potenziale errata classificazione della malattia reumatologica, in particolare tra coloro che non ricevono DMARD e che magari presentavano una malattia meno grave. Inoltre, lo studio non è stato in grado di considerare la gravità della malattia reumatologica. Un'altra considerazione importante è la potenziale errata classificazione dell'esposizione al farmaco per mancata compliance da parte del paziente, nonostante la presenza della prescrizione medica.

Altro punto da considerare è la non capacità di stimare se la presenza di patologia a diversi livelli di gravità rendeva le persone a minor rischio di esporsi al virus perché più portate ad isolarsi o proteggersi.

In questo studio non è stato possibile esplorare la protezione del farmaco dal rischio di infezione da SARS-CoV-2 a causa dell'assenza di dati di test diagnostici completi o rappresentativi. Tuttavia, se l'idrossiclorochina avesse un forte effetto protettivo sul rischio di infezione da SARS-CoV-2, questo effetto sarebbe probabilmente risultato in un minor rischio di mortalità da COVID-19.

#### **Parole chiave:**

COVID-19, lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide, idrossiclorochina, mortalità.

**Conflitto di interessi:**

Gli autori hanno dichiarato i loro potenziali conflitti di interessi e sono consultabili direttamente insieme al testo dell'articolo.

**Riferimenti bibliografici:**

Christopher T Rentsch, Nicholas J DeVito\*, Brian MacKenna, Caroline E Morton, Krishnan Bhaskaran, Jeremy P Brown, Anna Schultze, William J Hulme, Richard Croker, Alex J Walker, Elizabeth J Williamson, Chris Bates, Seb Bacon, Amir Mehrkar, Helen J Curtis, David Evans, Kevin Wing, Peter Inglesby, Rohini Mathur, Henry Drysdale, Angel Y S Wong, Helen I McDonald, Jonathan Cockburn, Harriet Forbes, John Parry, Frank Hester, Sam Harper, Liam Smeeth, Ian J Douglas, William G Dixon, Stephen J W Evans, Laurie Tomlinson†, Ben Goldacre

Effect of pre-exposure use of hydroxychloroquine on COVID-19 mortality: a population-based cohort study in patients with rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus using the OpenSAFELY platform.

Lancet Rheumatol 2021; 3: e19–27 Published Online November 5, 2020 [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30378-7](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30378-7)

**Uso materno di antibiotici durante la gravidanza e rischio di asma nei bambini: uno studio di coorte basato sulla popolazione e sui fratelli**

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

Circa il 40% delle donne in gravidanza utilizza almeno una volta antibiotici, alcuni dei quali, alterando il microbioma intestinale del feto, possono influenzare il rischio di sviluppare asma nella prole. Tuttavia, le evidenze epidemiologiche disponibili hanno prodotto risultati contrastanti su tale associazione, suggerendo un potenziale ruolo di confondimento dei fattori genetici e ambientali. Allo stesso modo, sono emersi risultati discordanti sull'effetto del periodo di esposizione (primo, secondo o terzo trimestre), tipo, numero e durata della terapia antibiotica e del tipo di infezione sul rischio di sviluppare asma nella prole.

Il presente studio ha lo scopo di valutare, come obiettivo primario, l'associazione tra l'uso materno di antibiotici durante la gravidanza e il rischio di sviluppo di asma infantile nella prole, tenendo conto di fattori familiari stabili nel tempo. L'obiettivo secondario è stato esaminare tale associazione in base al periodo di gestazione dell'esposizione all'antibiotico, al tipo, al numero e alla durata della/e terapia/e e al tipo di infezione.

Sull'ipotesi che se un'associazione osservata in uno studio di coorte sia stata influenzata da fattori familiari, tale rischio dovrebbe attenuarsi o del tutto sparire in un'analisi di controllo sui fratelli, o viceversa dovrebbe essere osservato in entrambe le analisi, sono state utilizzate due metodologie: uno studio di coorte basato sulla popolazione e uno studio di controllo sui fratelli.

Nello studio di coorte basato sulla popolazione, sono stati identificati dal Danish Medical Birth Register 428.781 neonati, vivi e non gemellari, nel periodo 2005-2011 (la selezione è terminata nel 2011 così che prima della fine del follow-up dello studio i bambini avessero compiuto 5 anni). Sono stati esclusi 8.196 neonati per i quali non era indicata l'età gestazionale e, per garantire le informazioni sulla diagnosi di asma dopo i 5 anni, sono stati esclusi 7.131 bambini che erano emigrati e 1.571 bambini che erano deceduti prima del compimento di 5 anni. Infine sono stati esclusi 4.079 bambini per i quali non è stato possibile l'identificazione del padre biologico.

Al fine di valutare possibili fattori di confondimento non misurabili come fattori ereditari, sociali e legati allo stile di vita, dei 407.804 neonati inclusi, ne sono stati selezionati 202.812 nati da 97703 madri che avevano avuto almeno un altro figlio tra il 1993 e il 2007. Quindi, sono stati inclusi tutti i fratelli la cui mamma aveva avuto un'esposizione discordante durante la gravidanza (ovvero trattata con antibiotici durante una gravidanza e non trattata durante l'altra) e tra questi, hanno contribuito alle analisi quelli che avevano manifestato asma. Pertanto, sono stati esclusi 119.746 fratelli le cui mamme erano state esposte ad antibiotico

durante entrambe le gravidanze. In conclusione, sono rimasti nelle analisi dei fratelli 83.066 figli nati da 39.327 madri. Di questi, per l'89,3% si trattava di due fratelli, per il 10,2% di tre e lo 0,5% di quattro o cinque fratelli.

L'uso di antibiotico in gravidanza è stato definito come almeno un antibiotico prescritto alla madre da un mese prima del concepimento fino al parto. Le informazioni sull'antibiototerapia sono state estratte dal Danish National Prescription Registry, che fornisce informazioni sul farmaco, codificato con codice ATC, e sulle date di dispensazione delle prescrizioni presso tutte le farmacie Danesi dal 1995. Dal 2004, è possibile inserire per ogni prescrizione anche l'indicazione terapeutica da parte del medico prescrittore, MMG o specialista ospedaliero, tramite menu a tendina o testo libero. In base alla data dell'ultima mestruazione e alla data di dispensazione, è stato possibile calcolare il periodo di esposizione all'antibiotico e suddividerlo in quattro categorie: primo trimestre (da un mese prima della gravidanza a 90 giorni dalla data dell'ultima mestruazione), secondo trimestre (tra 91 e 180 giorni dopo l'ultima mestruazione), terzo trimestre (da 181 giorni dall'ultima mestruazione fino al parto) o più di un trimestre. È stato anche considerato nelle analisi il tipo di antibiotico: penicilline (J01C), cefalosporine (J01D), sulfonamidi (J01E), macrolidi (J01F) e tutte le altre classi.

La diagnosi di asma è stata confermata per i bambini di almeno 5 anni che avevano avuto almeno una visita ospedaliera per asma (codice J45/J46 dell'ICD-10 tramite il Danish National Patient Registry) o almeno due prescrizioni in un anno di un medicinale per l'asma tra agonisti  $\beta$ 2-adrenergici, corticosteroidi per uso inalatorio (ICS), combinazione fissa di agonisti  $\beta$ 2-adrenergici e ICS e antagonisti dei recettori dei leucotrieni. La data di diagnosi corrispondeva alla data della prima prescrizione o della visita ospedaliera, a seconda di quale si verificasse prima.

La popolazione selezionata per lo studio di coorte comprendeva 407.804 coppie madre-figlio con un follow-up medio di 3,3 anni. Il 36,5% dei bambini è stato esposto in utero ad antibiotici. I bambini nati da madri esposte durante la gravidanza avevano più probabilità di avere madri più grandi, multipare, fumatrici, single e con un livello di istruzione più basso.

La popolazione selezionata per l'analisi sui fratelli presentava caratteristiche simili alla coorte precedente ma differivano per età della mamma al parto, più grandi nel gruppo precedente.

Alla fine del follow-up, il 7,3% dei bambini ( $n=10.847$ ) nati da madri esposte ad antibiotico aveva avuto una diagnosi di asma rispetto al 6,0% ( $n=15490$ ) di bambini con asma ma nati da madri non esposte ad antibiotico in gravidanza. I bambini esposti avevano presentato il 21% di probabilità in più di sviluppare asma rispetto ai bambini non esposti (HR 1,21; IC 95%: 1,18-1,24). Per distinguere l'effetto del trattamento antibiotico in utero sullo sviluppo di asma nell'infanzia dall'effetto del potenziale confondimento dei disturbi preesistenti della mamma o di fattori ereditari, è stata effettuata un'analisi sui fratelli tra le 39.327 coppie di fratelli le cui madri avevano avuto esposizioni discordanti, ovvero erano state esposte durante una gravidanza e non esposte durante l'altra.

L'età media dei fratelli era di 8,5( $\pm$ 2) anni per quelli che erano stati esposti in utero e di 8,1( $\pm$ 2) anni per quelli non esposti.

Il rischio di sviluppare asma tra i fratelli esposti in utero all'antibiotico era simile a quello dei fratelli non esposti (HR 0,96: 0,90-1,03). e tale stima è rimasta stabile anche quando è stato valutato il trimestre di esposizione, il numero e il tipo di antibiotico prescritto, la durata del trattamento e l'indicazione d'uso.

I risultati relativi agli obiettivi secondari mettono in risalto che tra tutti bambini, 91.054 (22,3%) erano nati da madri che avevano avuto una sola prescrizione di antibiotico in gravidanza, 34.220 (8,4%) da madri con due prescrizioni e 23508 (5,8%) da madri con almeno tre prescrizioni. Il 7,6% ( $n=31.089$ ) dei bambini era nato da madri esposte durante il primo trimestre, l'8,1% ( $n=32.992$ ) da madri esposte nel secondo trimestre, l'11,5% ( $n=46.684$ ) nel terzo trimestre e il 9,3% ( $n=38.022$ ) in più di un trimestre. Le analisi corrette per alcuni fattori di confondimento non hanno evidenziato differenze sul rischio di asma rispetto al periodo di esposizione materna (trimestre di gravidanza), ma l'associazione è risultata più forte per i bambini di mamme esposte a diversi tipi di antibiotici e per più di una volta. Esposizioni in utero a penicilline, cefalosporine, sulfonamidi, macrolidi e altri antibiotici erano associate indifferentemente ad un alto rischio di sviluppo di asma nell'infanzia. È stato osservato un aumentato rischio nei bambini di madri che avevano usato antibiotici per infezioni urinarie e respiratorie, ma non per infezioni della pelle.

Le analisi di sensibilità hanno confermato i risultati principali.

In conclusione, l'esposizione in utero ad antibiotici è risultata associata ad un rischio di sviluppo di asma durante l'infanzia. Tuttavia, poiché nell'analisi sui fratelli tale rischio risulta attenuato, si può concludere che il rischio osservato nella popolazione generale possa essere attribuito a fattori ereditari.

Alla luce dei risultati provenienti dalle due diverse metodologie applicate allo studio, nonostante alcuni limiti legati all'utilizzo di banche-dati, gli autori sottolineano che i risultati provenienti da quegli studi precedenti che suggerivano un aumento del rischio di asma nei bambini se le madri assumevano antibiotici in gravidanza potrebbero essere stati influenzati da fattori di confondimento ereditari o dell'ambiente familiare.

**Conflitto di interesse:** Gli autori hanno dichiarato di non avere alcun conflitto di interesse.

**Parole chiave:** antibiotici, gravidanza, asma, studio di coorte e analisi sui fratelli.

#### Riferimento bibliografico

Momen NC and Liu X. Maternal antibiotic use during pregnancy and asthma in children: population-based cohort study and sibling design. *Eur Respir J.* 2021 Jan 14;57(1):2000937. doi: 10.1183/13993003.00937-2020.

### Un anticorpo monoclonale neutralizzante per pazienti ospedalizzati con Covid-19

A cura del Dott. Emiliano Cappello e del Dott. Marco Tuccori

L'emergenza pandemica di COVID-19 ha richiesto lo sviluppo urgente di terapie efficaci per contrastare gli effetti dell'infezione virale. Nei pazienti ospedalizzati con sindrome respiratoria acuta grave da Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), è stato dimostrato che il farmaco antivirale remdesivir riduce il tempo di recupero, e che il desametasone riduce la mortalità. Per il trattamento dei pazienti con Covid-19, l'uso dell'immunità passiva per aumentare la risposta immunitaria umorale rappresenta una priorità. Il plasma convalescente, il siero iperimmune e gli anticorpi monoclonali sono studiati per aumentare la risposta immunitaria nei confronti di SARS-CoV-2. Uno di questi anticorpi monoclonali, il LY-CoV555 (noto anche come bamlanivimab) è stato associato a una diminuzione della carica virale e della frequenza dei ricoveri o delle visite al pronto soccorso tra i pazienti ambulatoriali con malattia Covid-19. Sono necessari dati sull'effetto di questo anticorpo nei pazienti con Covid-19 ricoverati.

Per comprendere il possibile ruolo neutralizzante di anticorpi monoclonali e di altri interventi antivirali in pazienti ricoverati con Covid-19, il National Institutes of Health statunitense ha istituito la piattaforma ACTIV-3/TICO (Therapeutics for Inpatients with Covid-19). Il primo studio all'interno di questa piattaforma è stato un confronto tra LY-CoV555 5 e placebo in pazienti ospedalizzati.

In questo studio, pazienti ospedalizzati con Covid-19 sono stati randomizzati in un rapporto 1:1 a ricevere LY-CoV555 o il placebo. Tutti i pazienti hanno ricevuto tutte le cure di supporto previste, incluso remdesivir e, quando indicato, ossigeno e glucocorticoidi supplementari. Gli unici farmaci non consentiti erano quelli che possono fornire anticorpi esogeni contro SARS-CoV-2, come il plasma convalescente o il siero iperimmune.

Sono stati arruolati pazienti adulti ricoverati in ospedale con infezione da SARS-CoV-2 documentata e una durata dei sintomi attribuibili a Covid-19 di 12 giorni o inferiore. Sono stati esclusi dallo studio i pazienti che avevano ricevuto immunoglobuline endovenose, plasma convalescente di pazienti guariti da Covid-19 o un altro anticorpo monoclonale neutralizzante contro SARS-CoV-2. Sono stati esclusi dallo studio pazienti che presentavano insufficienza d'organo o alcune complicanze extrapolmonari.

LY-CoV555 (alla dose di 7000 mg) o il placebo sono stati somministrati come una singola infusione endovenosa per 1 ora.

Il protocollo principale TICO stabilisce un outcome primario generale (un recupero sostenuto, definito come dimissione ospedaliera e permanenza fuori dall'ospedale per almeno 14 giorni, fino al giorno 90), e due outcome su una scala ordinale misurati al giorno 5 per la valutazione della futilità. Gli outcome valutati al giorno 5 sono definiti "esito polmonare" ed "esito polmonare plus". L'esito polmonare si basa in gran parte sul fabbisogno di ossigeno, che va dalla capacità di svolgere tutte le normali attività quotidiane fino alla morte. L'esito polmonare plus cattura la gamma di disfunzioni d'organo che possono essere associate alla progressione di Covid-19, come la disfunzione respiratoria e le complicanze legate alla coagulazione. La scelta del giorno 5 come giorno principale per la valutazione si è basata su una valutazione dei dati di ACTT- 1, i quali hanno mostrato che remdesivir era associato a un risultato migliore rispetto al placebo il giorno 5 su una scala ordinale simile a quella usata in questo studio.

Il 26 ottobre 2020, il comitato per il monitoraggio dei dati e della sicurezza ha raccomandato di interrompere l'arruolamento per futilità dopo che 314 pazienti (163 nel gruppo LY-CoV555 e 151 nel gruppo placebo) erano stati sottoposti a randomizzazione e infusione. L'intervallo mediano dall'insorgenza dei sintomi è stato di 7 giorni. Al giorno 5, un totale di 81 pazienti (50%) nel gruppo LY-CoV555 e 81 (54%) nel gruppo placebo erano in una delle due categorie più favorevoli dell'outcome polmonare (Odds Ratio 0,85, intervallo di confidenza al 95% [CI], 0,56-1,29; P = 0,45). La percentuale di pazienti con esito di sicurezza primario (definito come morte, eventi avversi gravi, o eventi avversi di grado clinico 3 o 4 fino al giorno 5) era simile nel gruppo LY-CoV555 e nel gruppo placebo (19% e 14%, rispettivamente; Odds Ratio, 1,56; IC 95%, da 0,78 a 3,10; P = 0,20). Il Rate Ratio per il recupero sostenuto è stato di 1,06 (IC al 95%, da 0,77 a 1,47).

Questi dati indicano che i pazienti ospedalizzati con Covid-19 che hanno ricevuto una singola infusione dell'anticorpo monoclonale neutralizzante LY-CoV555 (alla dose di 7000 mg) non hanno avuto migliori risultati clinici al giorno 5 rispetto a quelli che hanno ricevuto il placebo. La maggior parte dei pazienti (95%) riceveva anche remdesivir. Pertanto, LY-CoV555 ha soddisfatto i criteri di futilità e l'ulteriore arruolamento è stato interrotto. Gli esiti al quinto giorno che sono stati utilizzati per una valutazione precoce della futilità erano strettamente associati all'outcome primario (recupero sostenuto nel tempo), che non era migliore nel gruppo LY-CoV555 rispetto al gruppo placebo. Presi insieme, questi risultati indicano una bassa probabilità che LY-CoV555 migliori il quadro clinico dei pazienti ospedalizzati con Covid-19.

**Parole chiave:** anticorpi monoclonali, LY-CoV555, bamlanivimab, Sars-Cov-2, COVID19

**Conflitto d'interessi:** nessun conflitto d'interessi dichiarato

**Riferimenti bibliografici:**

ACTIV-3/TICO LY-CoV555 Study Group, Lundgren JD, Grund B, Barkauskas CE, Holland TL, Gottlieb RL, Sandkovsky U, Brown SM, Knowlton KU, Self WH, Files DC, Jain MK, Benfield T, Bowdish ME, Leshnowar BG, Baker JV, Jensen JU, Gardner EM, Ginde AA, Harris ES, Johansen IS, Markowitz N, Matthay MA, Østergaard L, Chang CC, Davey VJ, Goodman A, Higgs ES, Murray DD, Murray TA, Paredes R, Parmar MKB, Phillips AN, Reilly C, Sharma S, Dewar RL, Teitelbaum M, Wentworth D, Cao H, Klekotka P, Babiker AG, Gelijns AC, Kan VL, Polizzotto MN, Thompson BT, Lane HC, Neaton JD. A Neutralizing Monoclonal Antibody for Hospitalized Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2020 Dec 22;NEJMoa2033130. doi: 10.1056/NEJMoa2033130. Epub ahead of print. PMID: 33356051; PMCID: PMC7781100.

---

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

---

**Studio di fattibilità per misurare il tempo di transito intestinale nella costipazione pediatrica tramite un nuovo dispositivo mini-capsula per l'imaging con risonanza magnetica**

A cura della Dott.ssa Era Gorica e della Dott.ssa Maria Cecilia Giron

La costipazione nell'infanzia è un disordine funzionale comune, con una prevalenza stimata intorno al 14%. La diagnosi è basata sui sintomi ed è definita secondo i criteri diagnostici basati sulla classificazione di Roma IV. Studi di imaging riguardanti il tempo di transito intestinale (TTI) sono stati utili per definire una misura oggettiva valida per stratificare i pazienti. Gli studi sul transito intestinale hanno permesso di caratterizzare il transito normale, la ritenzione anorettale, l'incontinenza fecale non ritentiva e la costipazione da transito lento e sono risultati particolarmente efficienti in caso di anamnesi e/o esame obiettivo con responso incerto. Le attuali valutazioni diagnostiche si basano su esami con diagnostica scintigrafica e radiografica a base di materiale radiopaco (ROM). Entrambe le tecniche comportano l'esposizione a radiazioni ionizzanti non consigliabili in pediatria. La dose efficace di esposizione fornita può variare notevolmente a seconda degli isotopi impiegati e delle tecniche di imaging. La scintigrafia utilizza traccianti radiomarcanti per determinare il tempo di transito. La mancanza di standard definiti e la disponibilità limitata rende il suo uso problematico. Nel metodo convenzionale di Metcalf ROMs, i pazienti ingeriscono un certo numero di piccoli boli di plastica inerte per 3 giorni consecutivi, così da essere sottoposti successivamente ad una valutazione radiografica addominale per valutare la distribuzione dei marcatori lungo il tratto gastrointestinale e determinare il TTI. La diagnostica ROMs, basata sull'imaging con risonanza magnetica (RM), è diventata la metodica di scelta per la valutazione delle malattie gastrointestinali funzionali. Recentemente, l'impiego di capsule visibili con RM ha permesso la misura del TTI in pazienti adulti con successo, ma la dimensione delle capsule rende questo esame inadatto nei bambini.

Scopo di questo studio è stato quello di sviluppare un'alternativa ai raggi X per la diagnosi di costipazione tramite risonanza magnetica, da impiegare per la prima volta in bambini e giovani adulti.

I ricercatori del Nottingham University Hospital hanno sviluppato una capsula (dispositivo medico di classe IIa nella Comunità Europea) disegnato in collaborazione col Nottingham Young Person's Advisory Group e prodotto dal JEB Technologies Limited (Hampstead Avenue, Mildenhall, UK), costituita da un guscio di piccole dimensioni (8x4 mm) in polipropilene inerte, riempito da un'emulsione acqua ed olio con tracce di gadolinio (1 mmol/L), visibile alla RM. Fra aprile 2018 e giugno 2019, nel presente studio caso-controllo in aperto stati reclutati pazienti pediatrici con costipazione funzionale e soggetti controllo di età fra i 7 e i 18 anni. Sono stati esclusi bambini al di sotto dei 7 anni al fine di evitare problematiche nell'ingestione delle capsule radiopache. Altri criteri di esclusione sono stati: procedura di clistere; precedente chirurgia gastrointestinale che potrebbe influenzare la funzione gastrointestinale, inclusa la colectomia o la resezione dell'intestino tenue; incapacità di rimanere sdraiati e relativamente immobili per <5 minuti; controindicazione a diagnostica RM per presenza di impianti metallici, pacemaker o storia di corpo estraneo metallico negli occhi. Ai partecipanti è stato chiesto di deglutire 24 minicapsule, ogni mattina a casa per 3 giorni consecutivi (72 minicapsule in totale), mescolando le minicapsule nello yogurt o deglutendole con acqua o succo di frutta. I partecipanti sono stati sottoposti a breve esame di risonanza magnetica il quarto giorno. Se le mini-capsule risultavano ancora visibili nell'intestino, una seconda breve risonanza magnetica è stata eseguita il giorno 7. Se le mini-capsule erano ancora visibili nell'intestino, i soggetti sono state sottoposti ad una terza risonanza magnetica intorno al giorno 26-28. Quest'ultima scansione non faceva parte del test TTI ma è stata eseguita per raccogliere dati sulla possibile ritenzione delle mini-capsule. I pazienti sono stati sottoposti al questionario EuroQoL Visual Analogue Scale (EQ-VAS) e al EQ-5D-Y al basale e ogni giorno dello studio (giorno 0, prima che iniziassero a prendere le mini-capsule fino al giorno 8).

Sono stati studiati trentacinque giovani di cui 16 pazienti (7 maschi; 9 femmine; età pari a  $11 \pm 3$  anni; indice di massa corporea  $25 \pm 9$  kg/m<sup>2</sup>) con diagnosi di costipazione e 19 soggetti controllo (8 maschi; 11 femmine; età pari a  $16 \pm 2$  anni; indice di massa corporea  $25 \pm 5$  kg/m<sup>2</sup>). Seguendo un protocollo ROM comune, Le mini-capsule sono state visualizzate con successo nel colon di tutti i partecipanti. L'TTI è risultato essere pari a  $78 \pm 35$  ore nei pazienti e pari a  $36 \pm 16$  ore ( $P < 0,0001$ ) nei soggetti controlli. L'esecuzione delle procedure non ha modificato i punteggi della scala analogica visiva EuroQoL dai valori basali.

In conclusione, la diagnosi con risonanza magnetica di costipazione in pediatria è stato il primo studio di fattibilità su bambini di un nuovo dispositivo ben tollerato per la misura del TTI nella stitichezza pediatrica utilizzando la RM.

**Parole chiave:** costipazione, risonanza magnetica, mini-capsula

**Conflitto d'interesse:** nessuno

**Riferimento bibliografico:** Hayfa Sharif et al. Feasibility Study of a New Magnetic Resonance Imaging Mini-Capsule Device to Measure Whole Gut Transit Time in Paediatric Constipation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;71(5):604-611. 10.1097/mpg.0000000000002910.

### Studi di fattibilità precoce su dispositivi cardiovascolari negli Stati Uniti

A cura della Dott.ssa Cristina Luceri

Uno studio di fattibilità iniziale (Early Feasibility Studies, EFS) è un'indagine clinica utilizzata per acquisire informazioni preliminari su un dispositivo medico in una fase più o meno precoce del suo sviluppo, per valutarne la sicurezza clinica e la funzionalità, guidando eventuali modifiche del dispositivo. Nel 2013, la FDA ha pubblicato un documento guida sugli EFS, codificando successivamente in legge, i processi relativi all'accesso alle nuove tecnologie con il 21st Century Cures Act del 2016, in risposta alla tendenza a effettuare EFS all'estero su dispositivi sperimentali (IDE), sviluppati negli Stati Uniti, a causa di una serie di ostacoli che impediscono l'inizio tempestivo degli studi clinici come le protratte negoziazioni sui contratti e il budget, la ridondanza dei controlli e dei processi decisionali non paralleli. Mentre in altri Paesi, la negoziazione con lo sponsor e l'avvio dello studio clinico di fase iniziale richiede tra 60 e 90 giorni, questi processi negli Stati Uniti possono richiedere quasi 1 anno.

La necessità di sviluppare tecnologie per il trattamento di pazienti con esigenze cliniche non soddisfatte, come nel caso dei nuovi dispositivi cardiovascolari, è un obiettivo importante che ha portato allo sviluppo degli EFS, programmi che, dopo un iniziale successo, non sono stati sfruttati appieno a causa di una serie di problemi attuativi che rendono difficile condurre questi studi negli Stati Uniti. Gli obiettivi di questa review sono quelli di identificare i punti chiave che rallentano l'attuazione di EFS, impedendo l'accesso tempestivo dei pazienti ai nuovi dispositivi medici.

Come descritto nel documento guida della FDA, un protocollo EFS può essere approvato, anche se basato su minor dati preclinici rispetto a quelli tradizionalmente necessari per supportare uno studio clinico, poiché è consentita la proroga di alcuni test preclinici ed eventuali modifiche di progettazione che possono migliorare le prestazioni del dispositivo e/o modificare i criteri di selezione dei pazienti in base alle prime esperienze cliniche.

Gli attuali obiettivi del programma EFS sono quelli di aumentare l'accesso precoce dei pazienti a dispositivi medici innovativi, ristabilire o aumentare la partecipazione di centri basati negli Stati Uniti a trial clinici precoci e garantire la sicurezza dei partecipanti allo studio secondo le normative FDA sugli IDE. Questi obiettivi si raggiungono per prima cosa identificando le caratteristiche ottimali di un sito clinico dove svolgere EFS, incluse l'efficienza dei processi amministrativi, le qualifiche degli investigatori e l'accesso alla popolazione target per lo studio. La presente review discute gli obiettivi ottimali di esecuzione di un EFS, analizzando gli studi presentati dal 2014 al 2017. I passaggi sequenziali di sviluppo di questi programmi evidenziano il tempo intercorso dall'invio della richiesta di approvazione dell'IDE alla sua effettiva approvazione da parte della FDA e quello intercorso tra l'approvazione FDA e la piena attuazione dello studio da parte del singolo sito clinico. Quest'ultimo passaggio include 3 fasi temporali: il tempo di approvazione da parte del comitato etico, quello necessario per la stipula del contratto e per l'approvazione del budget e quello richiesto per arruolare il primo paziente. Spesso la revisione da parte del comitato etico avviene solo dopo la stipula del contratto e l'approvazione del budget, si suggerisce invece che i due processi avvengano simultaneamente

(in parallelo) e siano completati entro 60 giorni. Anche i tempi di arruolamento possono essere ottimizzati attraverso screening sulla potenziale popolazione di pazienti da coinvolgere nello studio in modo da raggiungere un tempo ottimale di 180 giorni, dal momento di approvazione del trial da parte della FDA a quello di arruolamento del primo paziente. Confrontando il periodo 2014-2017, prima dell'ottimizzazione degli EFS, e il 2018-2019, c'è stato un aumento significativo del numero di IDE in sperimentazione, soprattutto in ambito cardiovascolare e più del 75% dei trial è stato approvato dalla FDA entro 60 giorni. Anche le tempistiche di attuazione sono migliorate significativamente: il processo di revisione della FDA mostra una mediana di 32 giorni (da 13 a 148 giorni), l'approvazione da parte dei comitati etici una mediana di 38 giorni (da 3 a 372 giorni) e il tempo richiesto per il primo arruolamento, una mediana di 67 giorni. Tuttavia, i tempi richiesti per l'approvazione del contratto sono peggiorati (mediana di 149 giorni, intervallo da 35 a 469 giorni), allungamento spesso legato alle negoziazioni relative alla definizione dei costi sostenuti dallo sponsor. Negli Stati Uniti la copertura ospedaliera e medica è generalmente fornita dai Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS) gestiti dai singoli stati che hanno spesso regole proprie sui requisiti per avere diritto all'assistenza clinica e sull'ampiezza della copertura sanitaria fornita. Se le analisi richieste dal protocollo del trial non sono incluse nell'assicurazione sanitaria, devono essere rimborsate dallo sponsor: si suggerisce di definire un intervallo accettabile di costi relativi ai vari test o di considerare la percentuale di rimborsabilità di ogni analisi. Inoltre, i CMS, pur coprendo i costi standard di cura, non rimborsano il costo dei dispositivi sperimentali in sperimentazione (categoria A) mentre rimborsano quelli di categoria B, non sperimentali, ma in sperimentazione, e quindi la riclassificazione da A a B durante un EFS, può avere importanti implicazioni sui costi dello studio. Un ulteriore problema è il risarcimento danni che nella maggior parte dei trial è a carico dello sponsor del dispositivo in esame. Nel caso degli EFS, i pazienti arruolati sono spesso ad alto rischio e con quadri clinici complessi e anche se il dispositivo funzionasse come previsto, il quadro clinico nel suo insieme potrebbe non migliorare e l'eventuale complicanza potrebbe non essere relativa al dispositivo IDE stesso. Tutti questi problemi possono influire in modo significativo sulla negoziazione di un accordo di sperimentazione clinica. L'arruolamento tempestivo dei pazienti rimane una sfida, in particolare nel caso di malattie per le quali ci sono più dispositivi in fase di sviluppo. L'uso di un unico modulo di consenso allo screening per dispositivi diversi che trattano la stessa malattia, potrebbe aiutare a identificare meglio i pazienti che soddisfano i criteri di inclusione, aumentando il ritmo di arruolamento nello studio. Un modulo di consenso allo screening di questo tipo è stato sviluppato dalla Columbia University ed è impiegato in altri centri EFS. Si suggerisce inoltre di introdurre una sorta di score card, una certificazione di sito EFS ottimale, che soddisfi ad esempio il criterio di un intervallo di 180 giorni dalla presentazione alla FDA dello studio sperimentale all'inizio dell'arruolamento, con strumenti per la contrattazione disponibili sul sito web e comitati etici centralizzati, che consentano agli sponsor di selezionare i siti clinici dove condurre i futuri EFS.

La crescita di EFS condotti negli Stati Uniti è stata raggiunta attraverso la collaborazione tra agenzia regolatoria e parti interessate ma rimangono ancora diversi ostacoli e conseguenti ritardi. Ridurre lo spreco di risorse e migliorare l'efficienza di questi studi, anche attraverso la semplificazione dell'intero processo, si traduce in un avvio tempestivo dello studio stesso, consentendo il pieno sviluppo di nuove tecnologie e ed una pronta risposta ad esigenze cliniche non soddisfatte.

**Parole chiave:** dispositivi cardiovascolari, sperimentazione, fattibilità

**Conflitto d'interesse:** nessuno

**Riferimento bibliografico:** Holmes DR Jr, et al. Early Feasibility Studies for Cardiovascular Devices in the United States: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(23):2786-2794. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.10.019

**Associazione tra compenso devoluto dalle aziende al clinico specialista e la selezione di dispositivo defibrillatore cardioverter impiantabile (ICD)***A cura della Dott.ssa Raffaella Belvedere*

Da diversi anni le transazioni finanziarie tra industrie biomediche e clinici specialisti destano preoccupazione per le possibili implicazioni sulle scelte di trattamento dei pazienti. Il Governo degli Stati Uniti ha pertanto istituito il Payments Sunshine Act che impone trasparenza nella segnalazione dei compensi tra l'industria e i clinici professionisti tramite l'impiego del programma Open Payments. Questa preoccupazione si basa sul fatto che in caso di compenso i medici specialisti possano risultare influenzati nella scelta di terapie e dispositivi medici (DM) non necessariamente vantaggiosi per lo stato di salute del paziente. Un esempio di questa diversa attitudine, probabilmente polarizzata dalle grandi aziende farmaceutiche, deriva dalla maggior propensione alla prescrizione di farmaci di marca rispetto a quelli equivalenti. Nonostante ciò, non esistono al momento dati su eventuale associazioni tra compenso elargito da aziende farmaceutiche e biomedicali e scelta di un DM. In questo studio si è focalizzata l'attenzione sull'utilizzo di defibrillatore cardioverter impiantabile (ICD) o defibrillatore con terapia di risincronizzazione cardiaca (DTRC) su cui non vi è al momento alcuna chiara evidenza di una migliore sicurezza o efficacia fra un produttore rispetto ad un altro.

Considerando che un'interazione relazionale fra industria e attività clinica possa avere un impatto sull'efficacia della terapia e sulla scelta di specifici dispositivi, lo scopo del presente studio è stato quello di analizzare l'associazione tra eventuale compenso a medici clinici e scelta di uno specifico dispositivo, nonché la qualità dell'assistenza ed il decorso clinico di pazienti trattati con un ICD o DTRC.

Questo studio ha analizzato i dati del National Cardiovascular Data Registry's (NCDR), dell'ICD Registry e dell'Open Payments Program dall'1 gennaio 2016 al 31 dicembre 2018. Durante il periodo oggetto dell'analisi, svolta principalmente da ricercatori della Yale University School of Medicine, 1.808 ospedali hanno inserito informazioni su ICD e DTRC. Le aziende produttrici hanno versato pagamenti da 10.000 agli oltre 100.000 dollari all'anno, tutti classificati in tre categorie principali: compensi per attività generali, compensi per attività di ricerca e compensi sotto forma di partecipazioni finanziarie e/azionarie. I compensi per attività generali includono spese per viaggio, alloggio, cibo e bevande, attività di consulenza ed interventi a cene sociali ed hanno sempre destato maggior preoccupazione in quanto sembra essere la base di un'attività di marketing e promozione di uno specifico DM. Ogni transazione economica è registrata con le relative informazioni del produttore e relativo DM, valore e natura del pagamento. Gli autori hanno focalizzato l'attenzione sui compensi per attività generali in quanto studi precedenti avevano dimostrato che una limitata percentuale di pagamenti era destinata a fini di ricerca. Questo studio di coorte ha analizzato i dati di pazienti trattati per la prima volta con ICD o DTRC, mentre sono stati esclusi tutti quei soggetti sottoposti alla sostituzione del DM. I pazienti inclusi nello studio sono stati suddivisi in due gruppi a seconda che il medico curante avesse ricevuto un compenso. È stata quindi esaminata l'associazione tra compensi elargiti dall'industria e modelli clinico-assistenziali, inclusa la selezione del DM. I pazienti sono stati considerati idonei per ricevere DTRC secondo i criteri stabiliti dalle linee guida del College of Cardiology del 2012. Attenzione particolare è stata rivolta alle complicanze post-operatorie correlate alla procedura, come ad esempio morte, arresto cardiaco, infezione miocardica o polmonare, ictus, valvulopatia, e blocco atrio-ventricolare.

Durante il periodo considerato, un totale di 422.961 pazienti è stato sottoposto a impianto di ICD o DTRC presso 1.808 ospedali. Dopo aver escluso 215.299 pazienti che avevano subito sostituzione del generatore, 61.447 pazienti sottoposti ad impianto permanente di pacemaker e 315 soggetti che avevano ricevuto un ICD o DTRC di altri produttori, la coorte finale è risultata composta da 145.900 pazienti che durante i tre anni di analisi sono stati esposti ad un primo impianto di ICD o DTRC da 4.435 medici, distribuiti in 1.763 ospedali. Il 96,4% (14.0671) di questi pazienti sono stati curati da medici che avevano ricevuto compensi da ditte farmaceutiche. Il restante 3,6% è stato seguito da clinici senza conflitto di interessi. Di questi 4.435 medici, il 94% ha ricevuto pagamenti da produttori di DM per circa 20,4 milioni di dollari all'anno. Nello specifico, 331 medici (8%) hanno percepito compensi da un unico produttore,

mentre 3.821 (92%) hanno ricevuto pagamenti da più di una ditta, di cui il 17% ha ricevuto compensi da due produttori, mentre il 38% ed il 37% ha percepito pagamenti, rispettivamente, da 3 e 4 diverse ditte. La maggior parte dei medici (43%) ha ricevuto un compenso totale compreso fra 1.000 e 10.000 dollari, mentre il 4% dei clinici ha ricevuto compensi >25.000 dollari. In parallelo, i pazienti sono stati suddivisi in quattro gruppi in base ai quali il produttore ha fornito un compenso totale più elevato al medico che ha eseguito l'impianto. Nel complesso, i pagamenti annuali totali sono stati di 1.211 dollari in media per medico. I medici nel gruppo di produttori classificati come D hanno ricevuto il pagamento mediano più alto pari a 2.228 dollari mentre quelli del gruppo C hanno ricevuto il compenso mediano più basso pari a circa 978 dollari.

Per quanto concerne i pazienti, questi sono risultati di età media pari a 65 anni, per il 29,6% di sesso femminile, nel 55,4% dei casi con cardiopatia ischemica e nel 75,3% con una frazione di eiezione ventricolare sinistra <35%. Il 78,3% dei pazienti ha ricevuto un ICD o DTRC per la prevenzione primaria. Il 38,5-54,7% dei pazienti ha ricevuto DCI o DTRC di produttori che hanno elargito compensi elevati a medici. Non sono state evidenziate differenze clinicamente importanti tra i diversi gruppi di pazienti. La differenza assoluta tra la percentuale di DM di un produttore che ha fornito importanti compensi in un gruppo di pazienti e il totale di dispositivi dello stesso produttore è stata pari al 22,4% per il produttore A, al 14,5% per il produttore B, al 18,8% per produttore C e al 30,6% per il produttore D. All'interno del sottogruppo di pazienti con medici che hanno ricevuto più di 25.000 dollari all'anno, il 51,1-59,5% di essi ha ricevuto un DCI o DTRC da produttori che hanno fornito i compensi più elevati. In generale va considerato che i pazienti avevano una probabilità sostanzialmente maggiore di ricevere ICD o DTRC realizzati dal produttore che ha fornito un compenso maggiore rispetto ai pazienti di medici che non ha ricevuto alcun pagamento. Risultati paragonabili sono stati ottenuti nella coorte di pazienti seguiti da clinici riceventi più del 75% dei compensi da un unico produttore. Riguardo alla qualità dell'assistenza, i tassi complessivi di morte o complicanze ospedaliere sono risultati pari all'1%. È stato prescritto un dispositivo biventricolare all'84,6% dei pazienti eleggibili per la terapia DTRC. Non è stata identificata nessuna associazione fra incidenza di complicanze procedurali e presenza o valore totale dei compensi. È stata riscontrata una differenza statisticamente significativa sulla scelta di DTRC specifici rispetto all'entità di compenso elargito ai clinici (78,1% nel gruppo 0-100 dollari/anno vs 87,5% nel gruppo ≥10.000 dollari/anno). In sintesi, il 96,4% dei pazienti è stato sottoposto ad un primo impianto DCI o DTRC da medici che hanno ricevuto compensi dalle ditte produttrici di DM. Inoltre, la possibilità di ricevere un dispositivo di un dato produttore è stata misurata come direttamente proporzionale all'entità del compenso elargito al clinico.

I limiti di questo studio derivano dall'impossibilità di identificare i fattori determinanti la scelta di un DM, che potrebbe essere basata, non tanto sul compenso elargito al clinico, ma su altri fattori forse più importanti, quali tipo di paziente, direttive ospedaliere, gara d'appalto (ad esempio in 236 (13%) ospedali sono stati impiegati DM da un unico produttore), considerazioni mediche, funzionalità del dispositivo (compatibilità con la risonanza magnetica, caratteristiche e durata della batteria). L'aspetto innovativo di questo studio è di aver analizzato per la prima volta l'associazione tra scelta clinico-medica e compenso da parte di aziende produttrici di DM e non di farmaci. Un altro fattore importante da considerare è la maggiore interazione tra medici e informatori di DM che, rispetto ai rappresentanti farmaceutici, assistono personalmente all'intervento chirurgico di impianto del DM, determinando un certo tipo di rapporto relazionale fra medico e personale della ditta di DM che gli stessi medici non sanno giudicare quanto questo possa aver influenza sul loro operato. In conclusione, in questo studio trasversale, un'ampia percentuale di impianti DCI o DTRC sono stati eseguiti da medici che hanno ricevuto compensi dai produttori dei DM stessi. La probabilità di ricevere un DM da una certa ditta è maggiore se è stato elargito un compenso maggiore al clinico. Non sono state evidenziate conseguenze cliniche significative anche se sarebbe utili ulteriori studi a lungo termine con l'analisi di eventuali altre variabili e/o fattori esterni.

**Parole chiave:** compenso, defibrillatore cardioverter, defibrillatori per la terapia di risincronizzazione cardiaca.

**Conflitto d'interesse:** nessuno.

**Riferimento bibliografico:** Annapureddy AL et al., Association between industry payments to physicians and device selection in ICD Implantation JAMA; 2020 324(17):1755-1764. doi:10.1001/jama.2020.17436

---

---

## 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)
Coordinatori	Prof.ssa Annalisa Capuano (Università della Campania) 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 Raffaella Belvedere (Università di Salerno) Dott. Emiliano Cappello (Università di Pisa) Prof. Antonello di Paolo (Università di Pisa) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Università della Campania) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova) Dott.ssa Era Gorica (Università di Pisa) Dott.ssa Cristina Luceri (Università di Firenze) Dott. Giacomo Luci (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@sigr.it](mailto:sif.informazione@sigr.it); [sif.farmacologia@sigr.it](mailto:sif.farmacologia@sigr.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.

---

---