



Newsletter numero 297 del 1.05.2021

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

- Azitromicina per il trattamento territoriale di pazienti con sospetta malattia COVID-19 ad alto rischio di prognosi negativa: uno studio inglese randomizzato, controllato, in aperto su piattaforma adattiva (PRINCIPLE)
- Pazienti italiani con carcinoma a cellule di Merkel metastatico trattati con Avelumab: esperienza di un programma di accesso ampliato
- Studio caso controllo sull'utilizzo del bamlanivimab per il COVID-19
- Mepolizumab per il trattamento della rinosinusite con poliposi nasale: risultati di uno studio clinico di fase 3 randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo (SYNAPSE)
- Uso dell'eparina a basso peso molecolare, trasfusioni e mortalità in pazienti con COVID-19 che non richiedono la ventilazione

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

- Tecnologie "intelligenti" per il rilascio di insulina e analoghi dell'insulina dotati di risposta intrinseca al glucosio
- Approvazione di dispositivi medici basati su intelligenza artificiale e apprendimento automatico negli Stati Uniti e in Europa (2015-2020): un'analisi comparativa
- Raggiungere l'equità nei dispositivi medici

Azitromicina per il trattamento territoriale di pazienti con sospetta malattia COVID-19 ad alto rischio di prognosi negativa: uno studio inglese randomizzato, controllato, in aperto su piattaforma adattiva (PRINCIPLE)

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

Nel tentativo di identificare la terapia migliore per gestire il paziente con malattia COVID-19 in ambito territoriale riducendo le ospedalizzazioni, in particolare per gli anziani e le persone con comorbidità, ad alto rischio di prognosi negativa della malattia, è stato proposto e incrementato durante la pandemia da COVID-19 l'uso di azitromicina, antibiotico ampiamente disponibile, economico e generalmente sicuro, come cura primaria.

Sono stati proposti diversi meccanismi a supporto della sua attività contro il coronavirus (SARS-CoV-2). Dati preclinici hanno suggerito una sua interferenza con l'attività intracellulare e la replicazione di SARS-CoV-2, dovuto all'aumento del pH dell'apparato del Golgi e del riciclaggio delle vescicole endosomiali; sembrerebbe anche interferire sulla capacità del virus di penetrare nelle cellule tramite la riduzione dei livelli dell'enzima furina; è stata inoltre ipotizzata la sua capacità di bloccare la cascata citochinica, correlata al danno tissutale, tramite riduzione dei livelli pro-infiammatori delle citochine, come IL-6. Oltretutto, alcuni pazienti con malattia respiratoria virale potrebbero sviluppare un'infezione batterica secondaria o presentare una co-infezione batterica, che può essere correttamente trattata con azitromicina. Queste ipotesi sono state messe in discussione dai risultati di diversi studi clinici randomizzati dai quali è emerso che azitromicina, da sola o in combinazione con idrossiclorochina, non è un trattamento efficace per i "pazienti COVID" ricoverati in ospedale. Tuttavia, poche sono le evidenze sull'efficacia di azitromicina nel trattamento di sospetta COVID-19 in ambito territoriale, con lo scopo di accelerare i tempi di guarigione e prevenire i ricoveri ospedalieri.

L'obiettivo dello studio PRINCIPLE, i cui risultati relativi ad azitromicina sono di seguito riportati, è stato, tra gli altri, di valutare l'efficacia di azitromicina nel trattamento di pazienti anziani con COVID-19 non ospedalizzati inclusi in una piattaforma di sperimentazioni su diversi interventi contro questa malattia.

PRINCIPLE è uno studio clinico randomizzato, multi-gruppo, in aperto, prospettico, su piattaforma adattativa*, sulla gestione terapeutica di pazienti COVID-19 in ambito territoriale, sponsorizzato dal National Urgent Public Health del Regno Unito. Nel complesso, lo studio PRINCIPLE ha valutato l'efficacia di idrossiclorochina, azitromicina, doxiciclina e budesonide per inalazione.

Secondo i criteri di inclusione sono stati arruolati individui con età ≥ 65 anni, e gli over 50 anni in caso di altre comorbidità, con malattia COVID-19 sintomatica, sospetta o confermata dal test molecolare della PCR. La sintomatologia (che, secondo il Sistema Sanitario Nazionale britannico, NHS, include presenza di temperatura corporea alta, tosse continua o variazione del senso dell'olfatto o del gusto), deve comparire entro essere 14 giorni dall'arruolamento. Le comorbidità nei soggetti con età compresa tra i 50 e i 65 anni comprendevano: indebolimento del sistema immunitario a causa di una grave malattia o di chemioterapia, malattia cardiaca o diagnosi di ipertensione, asma o malattia polmonare, diabete, lieve compromissione epatica, ictus o problemi neurologici. L'uso concomitante di altri antibiotici per trattamenti acuti e controindicazioni al trattamento con azitromicina secondo quanto descritto nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e nel Formulario Nazionale Britannico sono stati definiti tra i criteri di esclusione.

Dopo lo screening e accettazione del consenso informato, i partecipanti sono stati assegnati tramite randomizzazione (con rapporto 1:1) al trattamento standard per COVID-19 o ad azitromicina (500 mg/os/die per tre giorni) in aggiunta al trattamento standard e stratificati per età (under/over 65) e presenza/assenza di comorbidità.

Il primo partecipante è stato arruolato il 2 aprile 2020 e il gruppo di studio su idrossiclorochina è stato chiuso dall'MHRA (agenzia dei medicinali del Regno Unito) il 22 maggio 2020, quando è stata introdotta azitromicina. I partecipanti sono stati monitorati quotidianamente per 28 giorni tramite richiesta di compilazione di un diario online sulla comparsa dei sintomi, sull'uso di antibiotici e sulla necessità di accesso a servizi sanitari, e con telefonate al paziente (o eventualmente ad un amico/parente/caregiver indicato precedentemente) a 2, 14 e 28 giorni. Alcuni dati di esito clinicamente rilevanti sono stati accertati dai medici di famiglia e sono stati

consultati anche i dati su consulenze ospedaliere, ricoveri, terapia intensiva e ventilazione meccanica.

Inizialmente, l'unico esito in studio era il ricovero ospedaliero o la mortalità a 28 giorni. Successivamente, è stato introdotto un altro endpoint per stimare il decorso della malattia, ovvero il tempo alla prima (auto)segnalazione di recupero dalla sintomatologia entro 28 giorni dal trattamento, definito come il primo momento in cui il partecipante ha riferito un miglioramento (tramite risposta alla domanda: "Come ti senti oggi? I sintomi associati alla malattia non sono più un problema. Sì o No"). Gli esiti secondari comprendevano: valutazione dello stato di salute giornaliero, tempo al raggiungimento del recupero prolungato, definito come la data in cui il paziente ha riportato per la prima volta di aver ottenuto un miglioramento fino a guarigione nei 28 giorni dopo la randomizzazione, tempo al miglioramento iniziale dei sintomi, tempo al miglioramento prolungato dei sintomi per 28 giorni dal trattamento, tempo alla riduzione iniziale della gravità della sintomatologia, richiesta di accesso a servizi sanitari, consulenza ospedaliera senza ricovero, somministrazione di ossigeno, ingresso in terapia intensiva, necessità di ventilazione meccanica, prescrizione di antibiotici diversi da azitromicina, effetti in soggetti con un test positivo per infezione da SARS-CoV-2 e calcolo dell'Indice WHO-5 Well-Being*. Gli eventi avversi gravi esclusi il ricovero in ospedale o il decesso dovuti a COVID-19 sono stati analizzati dal gruppo clinico per valutarne la correlazione all'antibiotico e l'attendibilità.

Dal 22 Maggio al 30 Novembre 2020 sono stati arruolati in 1460 studi di medicina generale inglesi 2265 partecipanti, 679 dei quali (30%) direttamente nello studio e 1586 (70%) online o tramite telefonate. In seguito ad esclusione dei partecipanti non eleggibili e dopo aver assegnato 823 pazienti ad altri trattamenti, sono stati selezionati 1388 partecipanti, 526 dei quali randomizzati ad azitromicina in aggiunta alla terapia standard e 826 alla sola terapia standard. Le caratteristiche della popolazione non differivano tra i vari gruppi di trattamento: l'età media dei partecipanti era 60,7 anni (SD $\pm 7,8$), prevalentemente erano di sesso femminile (57%) e di etnia caucasica (82%); l'88% (n= 1223) presentava comorbidità e la durata media della malattia prima della randomizzazione era di 6 giorni (range interquartile, IQR: 4-10); l'87% (n= 455) del gruppo in trattamento con azitromicina, ha assunto almeno una dose di antibiotico e il 71% (n= 374) ha completato le tre dosi.

Considerando la sola popolazione inclusa nell'analisi primaria, l'80% (n= 420) dei 500 pazienti nel gruppo azitromicina e il 77% (n= 631) degli 823 con terapia standard hanno riferito di essere guariti nei 28 giorni dall'inizio del trattamento, in media in 7 giorni (IQR:3-17) per i pazienti nel gruppo azitromicina e in 8 giorni (IQR:2-23) per i pazienti nel gruppo di confronto. Sulla base del modello Bayesiano, rispetto alla sola cura standard il gruppo trattato anche con azitromicina non ha mostrato una migliore efficacia in termini di tempo di recupero dalla malattia [HR 1,08; intervallo di credibilità, o di confidenza bayesiano (ICB) al 95%: da 0,95 a 1,23). La probabilità che i pazienti trattati con azitromicina avessero recuperato in un tempo inferiore rispetto al gruppo di confronto era dello 0,89, ma la soglia di superiorità del trattamento era dello 0,99.

Il 3% dei pazienti in entrambi i gruppi è stato ospedalizzato (16/500 nel gruppo azitromicina e 28/823 nel gruppo di confronto). Non ci sono stati decessi in nessuno dei gruppi in studio. La probabilità di una riduzione di ospedalizzazione o di decesso di almeno il 2% (soglia predefinita per un beneficio clinico significativo) era dello 0,042.

Relativamente, agli outcome secondari, non sono emerse differenze significative tra i due gruppi in termini di stato di salute giornaliero nell'arco dei 28 giorni di osservazione, né di stato di benessere (indice di WHO-5 Well-Being) valutato ai rispettivi tempi di follow-up, né per nessuno degli esiti secondari di ospedalizzazione. Allo stesso modo, non sono stati osservati benefici del trattamento con azitromicina relativamente al tempo di prima segnalazione di miglioramento dei sintomi, di miglioramento prolungato e di iniziale riduzione della gravità degli stessi. Inoltre, nel gruppo trattato con azitromicina è stato riscontrato un maggior numero di richieste di assistenza al medico di famiglia ma una più rapida guarigione dei sintomi gastrointestinali (nausea, vomito e diarrea) rispetto al gruppo che riceveva solo terapia standard. Dalle analisi stratificate per sottogruppi, non sono emerse differenze tra pazienti più giovani e più anziani, né tra quelli con e senza comorbidità.

I risultati dello studio non supportano l'uso di azitromicina nella gestione territoriale del paziente COVID-19 in età avanzata e in assenza di ulteriori indicazioni.

Considerato che l'uso inappropriato di antibiotici, incrementato durante la pandemia, è correlato ad un incremento della resistenza antimicrobica, i medici dovrebbero evitare di prescrivere antibiotici a pazienti COVID-19 in assenza di altre complicazioni di origine batterica.

Parole chiave: azitromicina, medicina generale, covid-19

Conflitto di interesse: alcuni autori hanno dichiarato di aver ricevuto grant dall'Università di Oxford, come parte di sovvenzioni dall'*UK National Institute for Health Research*, per le analisi e la conduzione del trial PRINCIPLE. Gli altri autori non hanno dichiarato alcun conflitto di interesse.

Riferimento bibliografico

Butler CC *et al*, on behalf of PRINCIPLE Trial Collaborative Group. Azithromycin for community treatment of suspected COVID-19 in people at increased risk of an adverse clinical course in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet* 2021 Mar 20;397(10279):1063-1074.

*Note

un **platform trial** è uno studio clinico adattativo in cui possono essere testati più trattamenti per la stessa malattia contemporaneamente. I partecipanti vengono assegnati casualmente a cure abituali o ad un intervento, inteso come somministrazione del principio attivo oggetto di studio in aggiunta alla cura standard. Il protocollo principale definisce i criteri decisionali al fine di garantire l'interruzione di un trattamento per futilità, dichiarando un intervento superiore, o di valutare l'aggiunta di un nuovo intervento.

L'Indice WHO-5 Well-Being include cinque voci relative al benessere misurato su scala a cinque punti. Il punteggio totale viene calcolato dalla somma dei punteggi alle cinque domande individuali per dare un punteggio da 0 a 25, che è quindi moltiplicato per 4 per ottenere il punteggio finale, dove 0 rappresenta il peggior benessere immaginabile e 100 che rappresenta il miglior benessere immaginabile. La misurazione consiste nel recupero e nel miglioramento prolungato dei sintomi causati dalla malattia COVID-19.

Pazienti italiani con carcinoma a cellule di Merkel metastatico trattati con Avelumab: esperienza di un programma di accesso ampliato

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

Il carcinoma a cellule di Merkel (MCC, dall'inglese Merkel Cell Carcinoma) è un raro tumore della pelle, molto aggressivo e con un'alta percentuale di prognosi infauste (overall survival a dieci anni: 18%). Negli ultimi decenni la sua incidenza è incrementata nella popolazione italiana ed europea, soprattutto negli uomini. MCC metastatizza rapidamente e circa l'8% dei pazienti presenta metastasi al momento della diagnosi.

Questa malattia ha opzioni di trattamento limitate, cosicché avelumab era stato inserito nel programma globale di accesso espanso (Expanded Access Program, EAP) per permetterne l'uso compassionevole sulla base dei risultati dello studio di fase 2 "JAVELIN Merkel 200" e prima che ne venisse approvata l'indicazione per MCC.

A causa dell'aggressività di questo carcinoma, la crescente incidenza in Italia e Europa, le opzioni di trattamento limitate, il presente studio è stato condotto per analizzare gli effetti del trattamento con avelumab (un anticorpo monoclonale anti-PD-L1) in un sottogruppo di pazienti italiani affetti da MCC arruolati nell'EAP.

Ai fini dell'arruolamento nell'EAP di avelumab, i pazienti dovevano non essere idonei alla partecipazione a qualsiasi sperimentazione clinica in corso per MCC avanzato, avere uno status ECOP da 0 a 3 e avere una malattia misurabile secondo la valutazione RECIST. I pazienti dovevano anche mostrare una progressione di malattia ad almeno una linea chemioterapica e non essere idonei a ricevere trattamenti chemioterapici nell'ambito della malattia metastatica. La selezione dei pazienti non è stata basata sull'espressione tumorale di PD-L1 o sulla positività a MCPyV (Merkel-cell polyomavirus). I criteri di ammissibilità consentivano l'accesso all'EAP a pazienti con metastasi cerebrali trattate (senza uso di steroidi) non in progressione, o a pazienti potenzialmente immunocompromessi, valutati caso per caso.

Ai medici è stata concessa una fornitura di 3 mesi di avelumab, somministrato alla dose di 10 mg/kg mediante infusione endovenosa di 1 ora ogni 2 settimane. I pazienti hanno ricevuto il trattamento fino alla conferma della progressione di malattia, tossicità inaccettabile o altri criteri per la sospensione; la continuazione del farmaco oltre la progressione di malattia radiologica, è stata consentita caso per caso in assenza di un significativo deterioramento clinico e sulla base della valutazione medica del potenziale beneficio clinico.

I pazienti hanno ricevuto anche una premedicazione con antistaminico e paracetamolo per mitigare le reazioni correlate all'infusione, in linea con l'RCP del farmaco. La fornitura del farmaco è stata consentita per i pazienti con una risposta completa al trattamento, risposta parziale, malattia stabile secondo RECIST o altro beneficio clinico secondo il parere del medico. Le valutazioni mediche hanno incluso la migliore risposta globale secondo RECIST, la durata del trattamento per i pazienti con risposta, la sicurezza, la tollerabilità, I dati sono stati raccolti in modo prospettico e forniti a discrezione del medico curante. Inoltre, non era richiesta la conferma che ai pazienti fosse stato somministrato avelumab fornito per lo studio.

Tutti gli eventi avversi, inclusi non gravi e gravi, sono stati segnalati dai medici curanti a un database globale sulla sicurezza (Germany Global Patient Safety, GGPS), all'unità sanitaria locale e al comitato etico al momento della richiesta del farmaco, di progressione di malattia o di decesso.

Tra il 1 aprile 2016 e il 14 settembre 2018, sono state ricevute 109 richieste di avelumab dall'Italia e ne sono state approvate 102 in totale. Per quanto riguarda le rimanenti richieste, 2 sono state ritirate prima dell'approvazione mentre 5 pazienti non hanno iniziato il trattamento con avelumab. Infine, 7 richieste sono state ritirate dopo l'approvazione e prima della fornitura di farmaco.

I pazienti arruolati presentavano un'età mediana di 70,6 anni (range, 41,0-92,0 anni) e 101 sono stati autorizzati a ricevere avelumab come trattamento di seconda linea o successivo. Soltanto 1 paziente è stato autorizzato a ricevere il trattamento di prima linea con avelumab.

I dati di risposta erano disponibili per 55 dei 95 pazienti che hanno ricevuto almeno una dose di avelumab. L'analisi statistica ha mostrato che il tasso di risposta oggettiva (ORR) è stato del 29,1%, comprendente sia la risposta completa (10,9%) che quella parziale (18,2%). Il 30,9% dei pazienti presi in esame aveva una malattia stabile come migliore risposta globale. In proporzione alla popolazione totale ricevente avelumab (n = 95), la percentuale che ha avuto una risposta obiettiva è stata del 16,8%. La durata del trattamento con avelumab (o la durata della fornitura del farmaco) è stata valutata come misura alternativa della durata del beneficio clinico, poiché il la fornitura richiedeva la documentazione del beneficio clinico da parte del medico curante. Alla data di cut off dei dati, la durata mediana del trattamento era di 9,7 mesi (range 3,5-41,7 mesi).

Gli eventi avversi correlati al trattamento (TRAE) riportati più frequentemente sono stati le reazioni correlate all'infusione (3,2%) e febbre (2,1%). Un episodio di miastenia gravis è stato classificato come evento avverso immuno-correlato.

I dati di sicurezza sono stati riportati a discrezione del medico curante al momento della fornitura del farmaco, sebbene molti pazienti non abbiano mostrato dati valutabili oltre i 3 mesi di trattamento. Tale condizione suggerisce che gli eventi relativi alla sicurezza siano stati probabilmente sottostimati.

I pazienti che hanno ottenuto una risposta completa al trattamento (n = 6) sono stati studiati in dettaglio, incluso un follow-up aggiuntivo oltre la data limite per l'intera coorte. I pazienti avevano un'età compresa tra 68 e 80 anni, tutti di sesso maschile ed affetti da diabete mellito, con un performance status ECOG compreso di 0-2. Per tutti i pazienti, la malattia neoplastica aveva mostrato progressione dopo una precedente chemioterapia. Il tempo dall'inizio del trattamento alla risposta completa variava da 1,5 a 22 mesi. La tollerabilità al trattamento con avelumab era stata buona, dato che solo 4 dei 6 pazienti avevano mostrato TRAE di grado 1-2. Dopo aver ottenuto questo tipo di risposta al trattamento, nessun paziente ha richiesto una terapia antitumorale locale o sistemica aggiuntiva e nessun paziente ha sviluppato nuove lesioni.

L'efficacia e la sicurezza di avelumab osservate in uno studio di real world, inclusi alcuni pazienti non idonei alla chemioterapia o alla partecipazione a studi clinici, sostengono i risultati dello studio clinico JAVELIN Merkel 200 e confermano che avelumab è un'opzione di trattamento attiva nei pazienti affetti da MCC non metastatico.

Conflitti d'interesse: Il programma di accesso ampliato è stato sponsorizzato da Merck KGaA e Pfizer. Il supporto per la scrittura medica è stato fornito da ClinicalThinking e finanziato da Merck KGaA e Pfizer.

Riferimenti bibliografici:

Grignani G, Chiarion Sileni V, Pinto C, Depenni R, Fazio N, Galli L, et al. Avelumab treatment in Italian patients with metastatic Merkel cell carcinoma: experience from an expanded access program. *J Transl Med* 2021;19:1-11. <https://doi.org/10.1186/s12967-021-02730-8>.

Studio caso controllo sull'utilizzo del bamlanivimab per il COVID-19

A cura del Dott. Andrea Ballerini

Un rischio maggiore di mortalità e ospedalizzazione correlate alla SARS-CoV-2 è associato a varie variabili demografiche, comorbidità e determinanti sociali della salute. Questi fattori includono sesso maschile, età avanzata, basso stato socioeconomico, indice di massa corporea (BMI) ≥ 30 kg/m², diabete, ipertensione, malattie cardiovascolari (CVD), malattie renali croniche (CKD), asma grave, immunosoppressione e variabili etniche. Non ci sono attualmente terapie approvate dalla FDA per prevenire la progressione del COVID-19 nei gruppi ad alto rischio. Gli anticorpi monoclonali neutralizzanti hanno ottenuto l'autorizzazione per l'uso di emergenza (EUA) dalla FDA per COVID-19 da lieve a moderato, ma sono necessarie maggiori informazioni sul loro effetto nei pazienti ad alto rischio.

Gli anticorpi monoclonali neutralizzanti il virus si legano alla proteina spike e prevengono l'adesione ai recettori ACE2. Questi agenti includono bamlanivimab (LY-CoV555, Eli Lilly and Company), etesevimab (LY-CoV016, Eli Lilly and Company) e casirivimab/imdevimab (REGN-COV2, Regeneron Pharmaceuticals). L'analisi preliminare di uno studio in doppio cieco di fase 1-3 su 275 pazienti non ospedalizzati con COVID-19 ha mostrato una riduzione della carica virale con casirivimab/imdevimab. L'analisi preliminare di bamlanivimab a differenti dosi (700 mg, 2800 mg, 7000 mg) ha portato a tassi più bassi di ospedalizzazione o di visita al pronto soccorso correlata al COVID-19 entro 29 giorni rispetto al placebo (1,6% contro 6,3%) per tutte le dosi testate. L'analisi post-hoc ha dimostrato che i pazienti ad alto rischio che hanno ricevuto bamlanivimab hanno avuto un tasso ridotto di ricoveri o visite al pronto soccorso rispetto alle loro controparti che hanno ricevuto placebo (4,2% contro 14,6%).

Grazie a questi risultati la FDA ha concesso l'autorizzazione per l'uso di emergenza (EUA) degli anticorpi monoclonali neutralizzanti per COVID-19 da lieve a moderato e nel novembre 2020 il governo degli Stati Uniti ha acquistato e distribuito 300.000 dosi di bamlanivimab. In seguito a ulteriori studi, la monoterapia con bamlanivimab ha dimostrato una diminuzione non statisticamente significativa del ricovero in ospedale.

Questo studio descrive l'esperienza nel mondo reale dell'uso di bamlanivimab in pazienti ambulatoriali ad alto rischio con COVID-19 da lieve a moderato e il suo impatto sul tasso di ospedalizzazione.

Lo studio è stato condotto in modo retrospettivo in un sistema sanitario con 10 ospedali e oltre 200 siti ospedalieri e ambulatoriali nell'area estesa di Chicago. Pazienti di età pari o superiore a 18 anni, sono stati inclusi se avevano una diagnosi di COVID-19 documentata mediante test antigenico o polimerasi (PCR) e se presentavano i criteri clinici di alto rischio o per essere indirizzati alla terapia con bamlanivimab secondo la EUA.

Tra il 20 novembre 2020 e il 19 gennaio 2021, 218 pazienti hanno ricevuto bamlanivimab e 185 pazienti non hanno effettuato la terapia prevista con tale anticorpo. Le ragioni per cui i 185 pazienti non hanno ricevuto bamlanivimab non erano bene documentate in 130 (70,2%) pazienti che avevano appuntamenti per l'infusione scaduti/annullati per motivi non noti.

I pazienti che hanno ricevuto bamlanivimab avevano un'età mediana più alta ($p=0,008$) e CPSS (Cumulative Priority System Sum) rispetto a quelli del gruppo di controllo ($p<0,001$). Il gruppo bamlanivimab comprendeva una percentuale maggiore di pazienti immunosoppressi (Odds Ratio [OR]: 1,68, intervallo di confidenza 95% [CI]: 1,07-2,64, $p=0,024$) e pazienti con età > 55 anni con malattia polmonare cronica (OR: 2,19, 95 % CI: 1,11-4,33, $p=0,021$). I

tassi di altre condizioni di comorbidità (BMI, diabete, CKD o > 55 anni con ipertensione o CVD) erano simili tra i due gruppi, così come la distribuzione per sesso.

Dei 403 pazienti, il 15,1% si è autoidentificato come etnicamente ispanico. I pazienti bianchi avevano più probabilità di ricevere bamlanivimab rispetto a tutte le altre etnie (OR: 1,99, CI: 1,27-3,11, $p=0,002$) e i pazienti la cui lingua principale era l'inglese avevano maggiori probabilità di ricevere bamlanivimab rispetto ad altre lingue primarie (OR: 2,67, IC 95%: 1,27-5,64, $p=0,008$).

I sintomi più segnalati alla presentazione clinica iniziale erano tosse (65,8%), febbre (42,3%), mialgie (37,7%) e affaticamento (34,8%). Rispetto ai controlli, nel gruppo bamlanivimab c'era una percentuale minore di pazienti che si presentavano al primo controllo sanitario con una malattia asintomatica o grave.

Il tasso di ospedalizzazione a 30 giorni è stato del 7,3% dei pazienti che hanno ricevuto bamlanivimab rispetto al 20,0% dei pazienti che non hanno ricevuto bamlanivimab (RR 0,37, IC 95%: 0,21-0,64, $p<0,001$). Il numero di pazienti necessario da trattare (NNT) per prevenire un ricovero era otto. Il tempo mediano dal primo test positivo all'ospedalizzazione è stato di otto giorni sia per i pazienti che hanno ricevuto bamlanivimab che per i pazienti che non lo hanno ricevuto. Dei 218 pazienti che hanno ricevuto bamlanivimab, due hanno richiesto il ricovero in terapia intensiva, uno è stato intubato e uno è deceduto. Dei 185 pazienti che non hanno ricevuto bamlanivimab, cinque hanno richiesto il ricovero in terapia intensiva, quattro sono stati intubati e quattro sono morti. La popolazione in studio non era sufficientemente potente per determinare la significatività statistica del ricovero in terapia intensiva, dell'intubazione e della mortalità a 30 giorni.

Secondo il log rank test, c'era una differenza statisticamente significativa nella distribuzione della sopravvivenza per coloro che hanno ricevuto bamlanivimab ($p<0,001$). Tra i predittori univariati per fattori individuali significativamente associati al ricovero erano inclusi: malattia sintomatica o grave alla prima presentazione, CPSS mediana più alta, presenza di CKD, età > 55 anni con ipertensione, età > 55 anni con CVD ed età > 55 anni con malattia polmonare cronica.

È stata inoltre eseguita una regressione logistica multivariata per determinare un'associazione indipendente tra età, sesso, razza nera, etnia ispanica, uso di bamlanivimab e TNC (Total Number Comorbidities) sulla probabilità di ospedalizzazione. Questo modello è risultato statisticamente significativo ($p<0,001$). La mancata ricezione di bamlanivimab e TNC ha portato ad un aumento delle probabilità di ospedalizzazione rispettivamente di 4,19 volte ($p<0,001$) e 1,68 volte ($p<0,001$). Tutti gli altri componenti del modello non erano statisticamente significativi. Sono state inoltre eseguite analisi multivariate con l'aggiunta della gravità al momento della presentazione e/o dello stato assicurativo come indicatore dello stato socioeconomico. In questi modelli la terapia con bamlanivimab e il TNC erano le uniche variabili statisticamente significative.

In questo studio caso-controllo retrospettivo nel mondo reale su 403 pazienti ambulatoriali ad alto rischio con COVID-19, la terapia con bamlanivimab rispetto a placebo è stata associata ad un minore tasso di ospedalizzazione a 30 giorni.

Con opzioni terapeutiche limitate per i pazienti non ospedalizzati con COVID-19, gli anticorpi monoclonali forniscono un possibile trattamento praticabile per i pazienti ad alto rischio, se somministrati entro 10 giorni dall'insorgenza dei sintomi. La principale limitazione dello studio qui riportato era che la raccolta dei dati era limitata dalla documentazione presente nell'EHR (electronic health record). Le informazioni riportate dal paziente potrebbero non essere state documentate in modo esauriente dai medici all'interno della cartella clinica. Tuttavia, questa limitazione potrebbe avere avuto un impatto uguale su coloro che hanno ricevuto o meno il bamlanivimab, soprattutto perché tutti gli individui considerati in questo studio avevano la prescrizione di ricevere bamlanivimab, che soddisfacevano i criteri EUA.

Un'altra limitazione era l'inclusione di pazienti con COVID-19 grave. Dato che l'uso di bamlanivimab specificato dall'UEA per COVID-19 da lieve a moderato, nessun paziente nel gruppo bamlanivimab presentava una malattia grave al momento della presentazione, né aveva una malattia grave al momento della somministrazione di bamlanivimab.

Inoltre, i dati di sicurezza/tollerabilità non sono stati valutati a causa della limitazione della documentazione clinica, ma non sono stati segnalati eventi avversi che richiedessero il ricovero in ospedale.

Infine, i test antigenici e le PCR sono stati eseguiti con diverse metodiche, non permettendo di confrontare la carica virale media basale e successiva nei due gruppi.

Parole chiave:

COVID-19, SARS-CoV-2, bamlanivimab, mAb.

Conflitto di interessi:

Gli autori hanno dichiarato i possibili conflitti di interesse per questo articolo e tutti i finanziamenti da parte del NIH che hanno finanziato il lavoro, ma non influito sulla stesura del manoscritto.

Riferimenti bibliografici:

Rebecca N Kumar, En-Ling Wu, Valentina Stosor, William J Moore, Chad Achenbach, Michael G Ison, Michael P Angarone

Real-World Experience of Bamlanivimab for COVID-19: A Case-Control Study

Clinical Infectious Diseases, ciab305, <https://doi-org.pros.lib.unimi.it/10.1093/cid/ciab305>

Mepolizumab per il trattamento della rinosinusite con poliposi nasale: risultati di uno studio clinico di fase 3 randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo (SYNAPSE)

A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

La rinosinusite associata a poliposi nasale è un sottotipo di rinosinusite cronica che colpisce circa il 2-4% della popolazione. È caratterizzata da un processo infiammatorio cronico locale con il coinvolgimento di eosinofili (infiammazione di tipo 2) e in cui svolge un ruolo chiave l'interleuchina (IL)-5. I sintomi di questa patologia includono difficoltà respiratoria, congestione nasale e iperproduzione di muco, riduzione o perdita di olfatto e gusto, dolore o sensazione di pressione al viso, che possono influire notevolmente sulla qualità di vita. L'attuale standard terapeutico prevede l'uso di corticosteroidi locali, brevi assunzioni di corticosteroidi sistemici e chirurgia naso-sinusale. Tuttavia, l'assunzione di corticosteroidi sistemici a lungo termine può essere associata a diversi eventi avversi. Anche la chirurgia può dare problemi di recidive e danno mucosale o entrambi. Pertanto, nuove terapie dirette contro citochine coinvolte nel processo infiammatorio T2, come l'IL-5, potrebbero rappresentare un'efficace opzione terapeutica per questa tipologia di pazienti.

Mepolizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato che si lega selettivamente e inibisce l'IL-5, riducendo di conseguenza l'infiammazione eosinofila. È indicato alla dose di 100 mg come terapia aggiuntiva per l'asma eosinofilo refrattario severo negli adulti, adolescenti e bambini di età pari o superiore a 6 anni in Europa (e alla dose di 300 mg negli adulti con granulomatosi eosinofila e poliangilite o sindrome ipereosinofila negli USA). Precedenti studi hanno dimostrato che mepolizumab può ridurre la dimensione dei polipi nasali, migliorare i sintomi e ridurre la necessità di intervento chirurgico in pazienti con rinosinusite cronica associata a poliposi nasale.

Alla luce di ciò, è di seguito presentato lo studio clinico di fase 3 che ha valutato l'efficacia e la sicurezza di mepolizumab alla dose di 100 mg per via sottocutanea per 52 settimane in confronto al placebo (entrambi i trattamenti sono stati aggiunti alla terapia standard, che ha incluso l'uso di corticosteroidi sistemici), negli adulti con rinosinusite cronica, ricorrente, refrattaria, grave e bilaterale, associata a poliposi nasale, che erano eleggibili per un nuovo intervento chirurgico.

Questo studio SYNAPSE randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli, di fase 3 è stato condotto in 93 Centri, principalmente ospedali, in 11 Paesi (Argentina, Australia, Canada, Germania, Olanda, Sud Corea, Romania, Russia, Svezia, Regno Unito e USA).

I pazienti eleggibili dovevano avere più di 18 anni con sintomi di poliposi nasale ricorrente, refrattaria, grave e bilaterale, nonostante lo standard di cura. I pazienti dovevano essere stati sottoposti almeno ad un intervento chirurgico (definito come incisione dei seni paranasali e rimozione del polipo dalla cavità nasale) negli ultimi 10 anni. Inoltre, era richiesta una terapia di mantenimento stabile con formulazioni nasali in spray (mometasone furoato) per almeno 8 settimane prima della selezione. I pazienti dovevano, inoltre, manifestare due o più sintomi per almeno 12 settimane prima della selezione (ostruzione e congestione nasale, secrezione nasale) con uno o più dei seguenti sintomi: produzione di muco, riduzione o perdita di olfatto e gusto, dolore o sensazione di pressione al viso.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere in rapporto 1:1 mepolizumab o placebo una volta ogni 4 settimane, in aggiunta alla terapia standard per 52 settimane. La randomizzazione (a blocchi di 6) è stata eseguita in maniera computerizzata e separata in ciascun Paese. Dopo una fase iniziale di inserimento (run-in), i pazienti hanno ricevuto mepolizumab alla dose di 100 mg per via sottocutanea o placebo una volta ogni 4 settimane, in aggiunta alla terapia standard per 52 settimane. Lo standard terapeutico, secondo le Linee guida dell'European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EPOS) 2020, prevede l'uso di mometasone furoato spray nasale, oltre a lavaggi nasali con soluzione salina e cicli di corticosteroidi sistemici o antibiotici o entrambi. Lo studio è stato designato per seguire i primi 200 pazienti selezionati in maniera random per 6 mesi dalla fine dello studio. Un punteggio per la poliposi nasale con esame endoscopico (PNE score) è stato assegnato ad ogni visita; inoltre, sia durante la fase run-in che la fase di trattamento, i pazienti registravano i loro sintomi giornalmente in un diario elettronico usando la scala VAS (0-100, con 0=stato migliore e 100=stato peggiore).

L'endpoint co-primario era la variazione dal basale del punteggio PNE totale alla 52esima settimana e del punteggio VAS medio di ostruzione nasale tra la 49esima e 52esima settimana. Il punteggio PNE era dato dalla somma del singolo punteggio per ciascuna narice variabile tra 0 (nessun polipo) e 4 (polipi grandi che causava ostruzione completa del meato inferiore) (con un totale fino a 8). L'endpoint secondario principale era il tempo al primo intervento chirurgico nasale fino alla 52esima settimana. Un altro endpoint secondario riguardava la percentuale di pazienti che richiedevano corticosteroidi sistemici per la poliposi nasale entro le 52 settimane. Gli endpoint primari e secondari sono stati valutati sulla popolazione intention-to-treat (ITT). Sono state, inoltre, eseguite valutazioni in termini di eventi avversi al trattamento. È stato stimato che un campione di 400 pazienti erano necessari per fornire una potenza allo studio del 90% al fine di rilevare una differenza statisticamente significativa (0,05) per l'endpoint co-primario e secondario principale.

Dal 25 maggio 2017 al 12 dicembre 2018, 854 pazienti sono stati selezionati in base ai criteri di eleggibilità. Nel complesso, 414 pazienti sono stati sottoposti a randomizzazione e 407 sono stati inclusi nella popolazione ITT, di cui 206 hanno ricevuto mepolizumab (MEP) e 201 placebo (PLA). Di questi, 15 pazienti del gruppo MEP e 7 del gruppo PLA hanno interrotto il trattamento e sono stati esclusi dallo studio prima delle 52 settimane. La gran parte dei pazienti era di razza bianca (373, 92% dei 407) e di sesso maschile (264, 65%); l'età media era di 48,8 anni (SD=13,01). Per quanto riguarda l'endpoint co-primario, il punteggio PNE totale migliorava in maniera significativa dal basale alla 52esima settimana con mepolizumab rispetto al placebo (-0,73; IC95%:-1,11 a -0,34; $p<0,0001$), così come il punteggio VAS durante le settimane 49-52 (-3,14, IC95%:-4,09 a -2,18; $p<0,0001$).

Durante il periodo di trattamento di 52 settimane, il rischio di intervento chirurgico era significativamente più basso con mepolizumab verso placebo (18, 9% vs 46, 23%) nei pazienti sottoposti ad intervento (HR=0,43, IC95%: 0,25-0,76; $p=0,0032$). In termini di cicli di corticosteroidi sistemici, 52 (25%) pazienti del gruppo MEP e 74 (37%) del gruppo PLA avevano ricevuto uno o più cicli di corticosteroidi sistemici per poliposi nasale nelle 52 settimane (OR=0,58, IC95%: 0,36 a 0,92; $p=0,020$); pazienti nel gruppo MEP hanno ricevuto un totale di 82 cicli (in media prednisolone equivalente alla dose di 109 mg per anno), mentre i pazienti del gruppo PLA un totale di 124 cicli (181 mg per anno). Nel complesso, 84 (41%) pazienti che ricevevano MEP verso 100 (50%) che ricevevano PLA hanno richiesto un ciclo di antibiotici. Miglioramenti in termini di perdita dell'olfatto erano maggiori nei pazienti con un minor numero di interventi chirurgici pregressi.

Alla 52esima settimana, la percentuale di pazienti con un miglioramento di 1 o più punti dal basale nel punteggio totale PNE era significativamente più alta con mepolizumab che con placebo (104 [50%] vs 57 [28%]; OR=2,74, IC95%:1,80 a 4,18; $p<0,0001$) e la percentuale

con un miglioramento di 8,9 punti o più senza intervento chirurgico era significativamente maggiore (150 [73%] vs 106 [54%]; OR=2,44, IC95%:1,60 a 3,73; $p<0,0001$), così come la percentuale di pazienti che non aveva più avuto bisogno di intervento (149 [72%] vs 103 [51%]; OR=2,46; IC95%:1,59 a 3,79; $p<0,0001$).

In termini di sicurezza, la percentuale di pazienti che ha manifestato eventi avversi durante il trattamento era simile tra i due gruppi in studio (169 [82%] nel gruppo MEP e 168 [84%] nel gruppo PLA). Gli eventi avversi più frequenti sono stati: nasofaringite, emicrania, epistassi e sinusite; quelli correlati al trattamento secondo gli sperimentatori si erano verificati in 30 (15%) pazienti del gruppo MEP e in 19 (9%) del gruppo PLA. Eventi avversi gravi sono insorti nel 6% (12) dei pazienti del gruppo MEP e nel 6% (13) del gruppo PLA; nessuno correlato al farmaco in studio. Si è verificato un solo caso di decesso nel gruppo placebo con infarto del miocardio dopo 99 giorni dall'ultima dose del trattamento in studio, ma non è stato considerato associato al trattamento.

Lo studio SYNAPSE di fase 3 ha mostrato un buon profilo di efficacia e sicurezza del mepolizumab come terapia aggiuntiva a quella standard in pazienti con rinosinusite cronica ricorrente, refrattaria, grave, bilaterale e associata a poliposi nasale, che erano eleggibili ad un ulteriore intervento chirurgico.

Secondo gli autori, questo studio presenta alcuni limiti. Innanzitutto, tenuto conto che la determinazione delle dimensioni del polipo nasale poteva essere soggettiva durante la normale pratica clinica, soprattutto perché il valutatore poteva essere influenzato dalla sintomatologia del paziente, revisori esterni in cieco sono intervenuti al fine di correggere questo potenziale bias, minimizzando ogni soggettività e variabilità di tale valutazione. Inoltre, se un paziente era eleggibile per l'intervento chirurgico, la decisione di prescrivere un altro ciclo di corticosteroidi sistemici o di procedere con l'intervento era a discrezione del suo medico, che poteva essere influenzato da diversi fattori. Altro aspetto che hanno evidenziato gli autori è la tecnica diagnostica usata per valutare le dimensioni del polipo nasale: è stata scelta l'endoscopia piuttosto che la TAC perché più affidabile. Infine, poiché il tipo di intervento chirurgico (semplice polipectomia vs chirurgia endoscopica vs chirurgia estensiva) può influire sul rischio di ricorrenza di poliposi nasale, le differenze tra i due gruppi nel tipo di intervento chirurgico pregresso ricevuto potrebbe aver influito sui risultati; tuttavia, tale fattore è stato ampiamente controllato con la randomizzazione dei pazienti assegnati ai due gruppi di trattamento.

Parole chiave: mepolizumab, rinosinusite cronica, poliposi nasale, studi clinico randomizzato e controllato

Conflitto di interesse: Lo studio è stato supportato dall'azienda farmaceutica GlaxoSmithKline. Diversi autori hanno ricevuto compensi, fondi o hanno partecipato a comitati consultivi per varie aziende farmaceutiche.

Riferimento bibliografico:

Han JK, et al; SYNAPSE study investigators. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2021 Apr 16:S2213-2600(21)00097-7.

Uso dell'eparina a basso peso molecolare, trasfusioni e mortalità in pazienti con COVID-19 che non richiedono la ventilazione

A cura Della dott.ssa Giulia Valdiserra e del Dott. Marco Tuccori

La pandemia da COVID-19 ha causato un significativo incremento della mortalità nel mondo colpendo gli anziani e i soggetti pluripatologici specialmente durante le ospedalizzazioni. È noto che l'infezione da SARS-CoV-2 predispone all'insorgenza di tromboembolismo venoso (TEV) ed è per questo che l'OMS, per ridurre il rischio, ha raccomandato il trattamento profilattico con eparine a basso peso molecolare (EBPM). Molti studi osservazionali suggeriscono che i trattamenti con anticoagulanti riducono sia il tasso di TEV che la mortalità.

Un alto tasso di TEV è stato osservato nei pazienti in terapia intensiva nonostante il trattamento profilattico; allo stesso tempo il trattamento con dosi terapeutiche di anticoagulanti è associato a un maggiore rischio di sanguinamento.

In questo studio è stata esplorata la mortalità in una coorte di pazienti italiani con COVID-19 che non richiedevano ventilazione. E' stato valutato il profilo sicurezza/efficacia di dosi profilattiche di EBPM.

Per questo studio sono stati arruolati 264 pazienti con diagnosi confermata di COVID-19 (test di riferimento RT-PCR) e con polmonite radiologicamente confermata osservata in 4 ospedali universitari pugliesi. Dei 264 pazienti, 75 sono stati ricoverati in terapia intensiva mentre 189 in altri reparti. Al momento del ricovero, il 13.6% era in terapia con anticoagulanti orali (16 erano in terapia con anticoagulanti orali ad azione diretta), il 22.3% con antiaggreganti e l'1,9% con entrambi. Sul totale, 229 (risultano mancanti i dati di 3 pazienti) hanno ricevuto un trattamento profilattico con EBPM durante il ricovero, senza differenze significative tra i ricoverati in terapia intensiva e in altri reparti. La dose di EBPM variava tra dose profilattica, intermedia e terapeutica in relazione al setting ospedaliero.

Il 14,8% (n=39) dei pazienti ha subito una trasfusione. Nonostante il dato debba essere interpretato alla luce della numerosità del campione, le analisi invariate mostrano una maggiore frequenza di trasfusioni nei pazienti che hanno ricevuto una delle dosi di EBPM.

Durante l'ospedalizzazione, 76 pazienti con un'età media di 80.5 anni sono deceduti. Escludendo i pazienti trattati con dosi intermedie o terapeutiche di EBPM, la regressione logistica mostrava che le dosi profilattiche riducevano in modo significativo e indipendente la mortalità.

La novità introdotta da questo studio è stata quella di concentrate le osservazioni su pazienti COVID-19 che non necessitavano di ventilazione, sia invasiva che non. Negli ospedali accademici la maggior parte dei pazienti è stata trattata con dosi profilattiche di EBPM, sottolineando come i clinici aderiscano alle raccomandazioni internazionali basate su dati osservazionali o ottenute da informazioni che provengono da setting ospedalieri simili.

Tuttavia i dati sull'efficacia profilattica di EBPM sono discordanti. Il dato italiano ottenuto su 2547 pazienti ha mostrato che l'eparina riduce la mortalità del 40%. Questo studio lo conferma, evidenziando come la profilassi con EBPM riduce quasi del 70% la mortalità in pazienti con malattia da media a moderata indipendentemente da comorbidità, sesso ed età. Dall'altro lato una recente review sistematica e meta analisi su 8 studi osservazionali retrospettivi non ha riscontrato nessuna significatività tra uso profilattico di EBPM e mortalità, tranne che nel sotto gruppo con sintomi moderati. E' molto plausibile che questa discordanza di risultati dipenda molto dall'eterogeneità dei pazienti, dalle loro comorbidità e dalla necessità di ventilazione. Marongiu et al. ha ipotizzato che la trombosi polmonare potrebbe complicare il corso della polmonite da SARS-CoV-2, tramite la via del complemento e il rilascio di citochine e l'attivazione della coagulazione del sangue con microtrombosi vascolare. Perciò le EBPM potrebbero ridurre la mortalità riducendo il rischio di microtrombosi polmonare. Inoltre l'eparina potrebbe avere un effetto antinfiammatorio, visto che un meccanismo d'azione ipotizzato è il suo legame con citochine pro-infiammatorie, riducendone il livello.

In accordo con altri studi, il nostro mostra come gli accessi in terapia intensiva e il danno renale cronico siano predittori di mortalità. Interessante è notare come le trasfusioni non sono maggiori in pazienti trattati con EBPM a dose profilattica, confermando quindi che questo schema è sicuro. Tuttavia, il numero di trasfusioni è significativamente e indipendentemente associato alla mortalità.

I dati presentati confermano un beneficio dal trattamento con dosi profilattiche di EBPM dei pazienti COVID-19 che non richiedono ventilazione, sia invasiva che non. Queste informazioni confermano il ruolo delle EBPM in tutti i pazienti ospedalizzati con infezione da SARS-CoV-2.

Parole chiave: COVID-19, ventilazione, eparine a basso peso molecolare, mortalità

Conflitto di interesse: gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse

Riferimento bibliografico: Elvira Grandone, Giovanni Tiscia, Raffaele Pesavento, Antonio De Lorenzo,

Davide Ceccato, Maria Teresa Sartori, Lucia Mirabella, Gilda Cinnella, Mario Mastroianno, Lidia Dalfino, Donatella Colaizzo, Roberto Vettor, Mariano Intrieri, Angelo Ostuni, Maurizio Margaglione, CSS- COVID. Use of low-molecular weight heparin, transfusion and mortality in COVID-19 patients not requiring ventilation. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2021 Apr 12;1-7. doi: 10.1007/s11239-021-02429-z.

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

Tecnologie "intelligenti" per il rilascio di insulina e analoghi dell'insulina dotati di risposta intrinseca al glucosio

A cura della Prof.ssa Cristina Luceri

La terapia insulinica sostitutiva è essenziale per il trattamento del diabete mellito di tipo 1 ed è spesso richiesta anche nei pazienti con diabete di tipo 2 in stadio avanzato. Durante un tipico periodo di 24 ore, pazienti in terapia insulinica possono manifestare episodi di iperglicemia o ipoglicemia nonostante regimi di dosaggio personalizzati o uso di analoghi dell'insulina. Variazioni dei livelli glicemici al di fuori dello stretto intervallo di normoglicemia (4,4–6,7 mmol/L) sono frequenti nonostante la stretta aderenza alle raccomandazioni dietetiche e di stile di vita. Questi aspetti hanno portato alla ricerca di nuove formulazioni, all'ingegnerizzazione proteica e allo sviluppo di nuove tecnologie e dispositivi di monitoraggio dei livelli plasmatici di glucosio al fine di ridurre potenziali crisi iperglicemiche e periodi di ipoglicemia, e per prolungare il periodo di tempo nell'intervallo normoglicemico (time in range, TIR).

Scopo di questa review è stato quello di analizzare tre diverse strategie innovative basate su tecnologie "intelligenti" per ottimizzare sia il controllo glicemico che il TIR: i) dispositivi di monitoraggio continuo del glucosio (CGM) accoppiati ad una pompa di insulina, come i cosiddetti "pancreas artificiali"; ii) incapsulazione dell'insulina in dispositivi polimerici responsivi al glucosio; iii) nuovi analoghi molecolari dell'insulina o innovative formulazioni di insulina che conferiscono reattività al glucosio.

I sistemi meccanici integrano un sistema di monitoraggio in continuo del glucosio (*Continuous Glucose Monitoring*, CGM) che fornisce misurazioni in tempo reale, una pompa per il rilascio di insulina e un algoritmo di controllo che determina l'appropriata dose di insulina da erogare, minuto per minuto. Sebbene questi sistemi permettano di migliorare il controllo glicemico nell'arco delle 24 ore in diverse popolazioni di pazienti (inclusi adulti, adolescenti e bambini), le misurazioni effettuate da dispositivi CGM derivano dalla concentrazione di glucosio interstiziale che presentano un ritardo di ~20 minuti rispetto ai cambiamenti ematici. Una previsione affidabile è importante perché, ad esempio, un analogo dell'insulina ad azione rapida, una volta iniettato, viene assorbito nell'arco di 20-40 minuti e può esercitare effetti biologici per 3-4 ore. La robustezza degli attuali algoritmi predittivi probabilmente verrà potenziato dall'arrivo di pompe ultraveloci come Fiasp (Novo Nordisk), lispro ultrarapido (Lyumjev, Eli Lilly) e riformulazioni di analoghi di insulina, come insulina aspart (Pro^{B28}→ Asp) e insulina lispro (Pro^{B28}→ Lys e Lys^{B29}→ Pro). Per prevenire o trattare più efficacemente l'ipoglicemia, è stata sviluppata la pompa bi-ormonale per fornire insulina o glucagone. Gli algoritmi alla base di questi infusori assicurano iniezione s.c. di glucagone stabilizzato, sulla base della lettura di CGM che prevede un'imminente escursione ipoglicemica, mantenendo in tal modo i livelli glicemici entro i range ottimali, più efficientemente. L'entità dei vantaggi di questo approccio e il suo impatto clinico sono tuttavia ancora oggetto di dibattito. L'ultra-miniaturizzazione dei sensori e una migliore precisione delle pompe hanno consentito di esplorare la possibilità di una somministrazione mediante infusione i.p. attraverso, ad esempio, l'impianto di pompe ricaricabili e la realizzazione di nuove formulazioni di analoghi dell'insulina, compatibili con questa via di somministrazione, quindi con attività più rapida, minore durata di azione e maggiore stabilità. Nonostante i vantaggi potenziali, la fattibilità di tali sistemi rimane teorica. Esiste il rischio di degradazione dell'insulina e questo richiede lo sviluppo di analoghi ultra

stabili come insuline a catena singola o a due catene, con ponte disolfuro ma queste modifiche potrebbero alterarne l'attività biologica. L'inserimento di una cistina non canonica B4-A10 è ad esempio associato ad un prolungamento anomalo dell'attività, in modelli sperimentali.

Le tecnologie basate su un'intelligente incapsulazione in polimeri di insulina nativa o derivatizzata all'interno di una matrice integrata con componenti reattivi al glucosio quindi capace di rilevare la concentrazione di glucosio e di rilasciare una quantità proporzionale di insulina. Esistono almeno tre classi di composti reattivi al glucosio: 1) proteine leganti il glucosio, una classe di composti come le lectine (ad esempio la concanavalina A); 2) la glucosio ossidasi, un enzima che catalizza l'ossidazione del glucosio ad acido gluconico, con rilascio di un protone (quindi con abbassamento del pH); 3) derivati del boro come l'acido fenilboronico (PBA), in grado di formare esteri con molecole contenenti dioli, come il glucosio.

Il sistema insulina complessata con ConA è stato pensato più di 40 anni fa allo scopo di sequestrare l'insulina s.c. e rilasciarla in caso di iperglicemia attraverso la competizione con le molecole di glucosio in circolo. Sebbene questa strategia abbia avuto successo *in vitro*, questa competizione si istaura solo a concentrazioni al di sopra delle tipiche concentrazioni iperglicemiche. Inoltre, la ConA è immunogenica e mitogena e questo potrebbe limitarne il possibile uso clinico. Le tecnologie basate su polimeri prevedono l'incapsulamento dell'insulina all'interno di matrici così da formare un deposito impermeabile all'insulina in caso di normoglicemia o ipoglicemia ma che aumenta la permeabilità in risposta ad aumentati livelli di glucosio. Sono a base principalmente di acidi borici, composti che reagiscono in modo reversibile con dioli come quelli dei carboidrati. Di particolare interesse è l'inclusione della glucosio ossidasi in matrici chimicamente sensibili al H₂O₂, ipossia o riduzione del pH. Questi sistemi sfruttano l'attività enzimatica per aumentare la permeabilità all'acqua del polimero e quindi regolare il rilascio di insulina, hanno limitazioni legate alla stabilità e una risposta insulinica non ottimale. La degradazione della matrice potrebbe inoltre aumentare il rischio di grave ipoglicemia.

I sistemi intrinseci (o unimolecolari) sono una nuova classe di analoghi dell'insulina con attività o biodisponibilità dipendente dal glucosio. Esempio di questo approccio è una proteina di fusione con la glucosio ossidasi attraverso un legame che si scinde quando l'enzima ossida il glucosio portando alla liberazione di insulina. Il rilascio di H₂O₂ durante questa reazione genera specie reattive dell'ossigeno che potrebbero però causare lesioni ai tessuti. Questo sistema è stato applicato anche all'insulina glargine che possiede un punto isolettrico che la rende insolubile a pH neutro e la cui biodisponibilità potrebbe aumentare proprio grazie all'acidificazione prodotta dalla glucosio ossidasi.

Un altro sistema innovativo è quello rappresentato da formulazioni funzionalizzate con un componente biologicamente attivo come insuline con porzioni terminali di mannosio in modo da consentire una interazione con il recettore ubiquitario per i mannosidi. L'idea è quella di ottenere così una rapida eliminazione dell'insulina modificata, in condizioni di ipoglicemia e una lenta clearance in condizioni di iperglicemia grazie alla competizione per il legame al recettore offerta dal glucosio stesso. Sebbene siano stati condotti studi su modelli animali e uno studio clinico pilota, questo approccio è stato però progressivamente abbandonato.

Riguardo ai nuovi analoghi dell'insulina, il legame del PBA in posizione B29 non ne modifica l'attività biologica e consente all'analogo di legare composti contenenti dioli. È stata realizzata anche una insulina che trasporta sia un gruppo PBA che un gruppo poliolo legato alla LysB29 che favorisce la formazione di complessi ad alto peso molecolare che si dissociano in presenza di glucosio. Un analogo dell'insulina, che attraverso l'acido miristico sulla LysB29 (insulina detemir) si lega all'albumina serica, fornendo un deposito circolante di insulina di lunga durata. Questo analogo è stato ulteriormente derivatizzato con PBA per renderlo reattivo al glucosio. Anche se questo obiettivo non è stato raggiunto *in vitro*, questi analoghi hanno mostrato reattività al glucosio nei modelli sperimentali.

Una nuova strada per la progettazione di sistemi con insulina responsiva al glucosio (GRI) è stata ispirata da studi di cristallografia e microscopia elettronica sull'insulina legata al suo recettore che hanno rivelato un cambiamento nella sua conformazione e quindi un link tra legame-modifica strutturale e segnalazione recettoriale che potrebbe essere sfruttato progettando insuline con una sorta di interruttore conformazionale, glucosio-dipendente in modo da associare il suo legame al recettore alla concentrazione di glucosio. Si è infine lavorato anche a ponti disolfuro aggiuntivi sulla molecola di insulina alla ricerca di modifiche del legame recettoriale.

I sistemi a circuito chiuso sono diventati una realtà clinica e i sistemi polimerici e i GRI unimolecolari sembrano promettenti ed in grado di migliorare la sicurezza e l'efficacia della terapia insulina sostitutiva la cui ottimizzazione richiede di trovare un compromesso tra la necessità di uno stretto controllo glicemico, per ritardare o prevenire le complicanze del diabete, e il rischio di acute e a lungo termine manifestazioni di ipoglicemia.

Parole chiave: pancreas artificiale, insulina, diabete

Conflitto d'interesse: Uno degli autori dichiara di essere dipendente della ditta Thermalin, Inc. (USA).

Riferimento bibliografico: Jarosinski MA, et al. 'Smart' insulin-delivery technologies and intrinsic glucose-responsive insulin analogues. *Diabetologia*. 2021;64(5):1016-1029.

Approvazione di dispositivi medici basati su intelligenza artificiale e apprendimento automatico negli Stati Uniti e in Europa (2015-2020): un'analisi comparativa

A cura della Dott.ssa Raffaella Belvedere

I dispositivi medici (DM) basati su intelligenza artificiale (AI) e apprendimento automatico (ML) mirano a migliorare non solo la cura del singolo paziente ma anche a ottenere nuove informazioni da grandi quantità di dati (big data), generati da un singolo paziente e dall'esperienza/decorso comune di molti pazienti. L'intelligenza artificiale può essere definita come la scienza e l'ingegneria di fare macchine intelligenti, soprattutto programmi intelligenti per computer. Tuttavia, non è stata ancora ben definita la AI che include diverse tecniche, come ML, metodi statistici, sistemi esperti, i quali si basano principalmente su regole decisionali. Secondo l'FDA, l'apprendimento automatizzato può essere definito come un sistema in grado di imparare a svolgere determinati compiti migliorando, tramite l'esperienza, le proprie capacità, le proprie risposte e funzioni. Sebbene i primi dispositivi di AI fossero generalmente basati su regole decisionali, al giorno d'oggi i sistemi di AI sono focalizzati sull'impiego di metodi ML. Pertanto, ai fini di questo studio gli autori hanno analizzato solo DM che utilizzano ML approvati tra il 2015 e il 2020, classificandoli come metodi basati su AI/ML. Quando volti a diagnosticare, trattare o prevenire problemi di salute, i software basati su AI/ML sono definiti come DM ai sensi del Food, Drug, and Cosmetic Act (in USA) e la Direttiva del Consiglio 93/42/CEE (in UE) e la Therapeutic Products Act (in Svizzera).

Pur essendo diversi negli Stati Uniti e in Europa il processo di approvazione e la normativa dei DM, non esiste in entrambi i continenti un percorso normativo specifico per DM AI/ML. La FDA approva in maniera centralizzata i DM attraverso tre percorsi: 1) il percorso di approvazione premarket (revisione più rigorosa per i dispositivi ad alto rischio), 2) la revisione premarket de novo (per dispositivi a rischio basso/moderato) e 3) il percorso 510(k). A differenza degli Stati Uniti, in Europa i DM non sono approvati da un'agenzia centralizzata. Tuttavia, per i DM con rischio più basso (classe I), il produttore ha l'unica responsabilità di garantire che i prodotti rispettino le normative senza subire un processo di approvazione. I DM di classi ad alto rischio (IIa, IIb e III) sono analizzati da Organismi Notificati, ovvero organizzazioni accreditate di eseguire una valutazione della conformità ed emettere il marchio europeo CE. Gli stati membri della UE, gli Stati dell'Associazione europea di libero scambio (Liechtenstein, Islanda, Norvegia e Svizzera) e la Turchia hanno concluso trattati in materia per il reciproco riconoscimento della conformità. È notevolmente aumentato in questi anni l'interesse di regolamentare l'approvazione di dispositivi AI/ML, tanto che diversi studi hanno evidenziato i pregi, i difetti e le implicazioni normative ed etiche. Tuttavia, al momento non esiste un'analisi approfondita di DM AI/ML, approvati negli Stati Uniti e in Europa, probabilmente per l'assenza di registri pubblici di DM approvati in Europa (contrariamente a quanto accade negli USA), per la confidenzialità delle informazioni presentate agli Organismi Notificati e agli enti regolatori, e per la natura decentralizzata del processo di approvazione.

Scopo di questo studio è stato identificare e analizzare i DM basati su AI/ML approvati negli Stati Uniti e in Europa tra il 2015 e il 2020 al fine di fornire informazioni utili all'attuale

discussione di riforme legislative e regolatorie per disciplinare questi DM.

Per tutti i DM basati su AI/ML, sono state raccolte le seguenti caratteristiche: nome del dispositivo, produttore, data e processo di approvazione, uso previsto ed ambito medico specialistico. Dalle banche dati commerciali Orbis (Paesi Bassi) ed Eikon Refinitiv (New York, USA) sono state ottenute informazioni riguardanti il paese di origine del produttore e le dimensioni dell'azienda (in base a quanto riportato dalla US Small Business Administration). Per i produttori non registrati, sono stati consultati i loro siti web e le aziende sono state categorizzate per piccole o grandi sulla base del numero di dipendenti dichiarati.

Questa analisi, eseguita da ricercatori della University of Zurich (Svizzera), ha identificato 15.525 fonti che ha portato alla selezione di una coorte finale di 222 DM basati su AI/ML approvati dalla FDA e 240 con marchio CE. Il 91% dei 222 dispositivi statunitensi e il 63% dei 240 dispositivi europei inclusi nello studio sono stati identificati utilizzando ricerche su database. Fra questi, 124 DM sono risultati approvati sia negli Stati Uniti che in Europa. Il numero di DM basati su AI/ML approvati dalla FDA è aumentato sostanzialmente dal 2015, col 92% attraverso il percorso 510(k). Il 58% di questi DM sono impiegati in radiologia mentre il restante 18% e 9% sono destinati per uso, rispettivamente, in ambito cardiovascolare e neurologico. L'85% dei 222 DM approvati dalla FDA erano riservati all'uso da parte di specialisti sanitari, mentre il restante 15% all'impiego da parte del paziente. Il 77% dei DM basati su AI/ML sono stati commercializzati da piccole imprese e il rimanente da grandi aziende. La maggior parte dei produttori avevano sede negli Stati Uniti durante il periodo di approvazione, seguita da Israele (16 DM [7%]), Svezia (10 DM [5%]), Inghilterra (9 DM [4%]) e Francia (8 DM [4%]). Sono state osservate associazioni significative tra i percorsi normativi della FDA e l'ambito medico specialistico di 222 dispositivi ($p=0.011$). Il numero di dispositivi di genetica molecolare che sono stati approvati attraverso il percorso de-novo è stato notevolmente superiore ($p=0.008$). Non sono state osservate associazioni tra il percorso normativo della FDA e i paesi di origine dei produttori dei dispositivi ($p=1.00$), né per l'uso previsto da parte di professionisti sanitari rispetto all'uso diretto da parte del paziente ($p=0.16$) e la dimensione della ditta produttrice ($p=0.88$).

Dei 240 DM basati su AI/ML contrassegnati CE, c'è stato un aumento significativo nel corso degli anni. Tra l'1 gennaio 2020 e il 31 marzo 2020, sono stati approvati in Europa 19 DM. Il 35% di questi 240 dispositivi sono stati classificati come classe I, il 40% come classe IIa, il 12% come classe IIb, il 5% come IVD e l'1% come classe III. Il 53% di 240 DM erano per uso in radiologia, seguiti dal 13% per impiego generale clinico sanitario, il 10% per uso cardiovascolare, l'8% in ambito neurologico. L'82% dei 240 DM basati su AI/ML erano destinati all'utilizzo da parte di specialisti sanitari. L'80% dei DM sono stati prodotti da piccole aziende. Sono state osservate associazioni significative tra la classificazione dei dispositivi ($n=221$) e paesi di origine dei produttori ($p<0.001$), specializzazione clinico medica ($p<0.001$) e la dimensione della ditta produttrice ($p<0.001$). Le analisi post-hoc hanno evidenziato un alto numero di DM di classe I da produttori con sede in Inghilterra ($p<0.001$) e dispositivi di classe IIa da ditte residenti in Israele ($p=0.02$). Non sono state osservate associazioni tra la classificazione dei DM ($n=221$) e loro destinazione d'uso da parte degli operatori sanitari ($p=0.13$). Fra i 124 (27%) dei 462 DM approvati sia negli Stati Uniti che in Europa, 44 (35%) sono stati approvati prima negli Stati Uniti mentre 80 hanno ricevuto prima il marchio CE. In generale, è stato evidenziato che le grandi aziende hanno maggiori probabilità di ottenere le approvazioni in entrambi i continenti.

In conclusione, il numero di dispositivi AI/ML approvati con marchio CE è notevolmente aumentato a partire dal 2015, soprattutto per uso in radiologia. Solo una piccola frazione di dispositivi AI/ML sono stati qualificati come dispositivi ad alto rischio.

Secondo gli Autori, una possibile ragione per l'approvazione in Europa prima di quella negli Stati Uniti potrebbe essere la valutazione potenzialmente relativamente meno rigorosa dei DM in Europa. Il numero considerevole di dispositivi approvati ha evidenziato la necessità di garantire una regolamentazione rigorosa, soprattutto considerando che, al momento, non esiste un percorso normativo specifico per i DM basati su AI/ML negli Stati Uniti o in Europa. Una maggiore trasparenza su come i DM sono regolamentati e approvati sarebbe consigliabile per migliorare la fiducia, l'efficacia, la sicurezza e la qualità dei DM basati su AI/ML, oltre alla

messa a punto di un database completo e accessibile al pubblico con i dettagli dei DM con marchio CE o approvati dalla FDA.

Parole chiave: dispositivi medici, intelligenza artificiale, approvazione.

Conflitto d'interesse: nessuno.

Riferimento bibliografico: Muehlematter UJ, et al. Approval of artificial intelligence and machine learning-based medical devices in the USA and Europe (2015-20): a comparative analysis. *Lancet Digit Health*. 2021;3(3):e195-e203.

Raggiungere l'equità nei dispositivi medici

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

L'hardware o il software che gestisce i dispositivi medici (DM) può produrre dati distorti (biased). Un dispositivo biased è un dispositivo che funziona in un modo che svantaggia certi gruppi demografici e influenza le disparità nella salute. Come misura di equità, la riduzione delle distorsioni è legata all'aumento dell'eguaglianza nel funzionamento di un DM fra soggetti diversi. Le iniziative per promuovere l'equità stanno crescendo rapidamente in una serie di discipline tecniche, ma questa crescita non è abbastanza rapida per l'ingegneria medica. Anche se le aziende di informatica hanno abbandonato i lucrativi programmi di riconoscimento facciale perché fortemente biased, i DM biased continuano ad essere in circolazione e venduti come prodotti commerciali.

Scopo di questo studio è stato quello di evidenziare l'importanza della distorsione nei DM attraverso l'analisi di dove e come il bias nasce al fine di mettere a punto strategie di mitigazione.

Il bias nei DM può essere diviso in tre forme: fisica, computazionale e interpretativo. Un DM può mostrare bias fisici, in cui i principi fisici sono influenzati da determinati dati demografici. Una volta raccolti i dati, è necessario considerare il bias computazionale, che riguarda la distribuzione, l'elaborazione e il calcolo dei dati utilizzati per il funzionamento di un dispositivo. La successiva implementazione in contesti clinici può portare a bias di interpretazione, in cui il personale clinico o altri utenti possono interpretare i risultati del dispositivo in modo diverso in base ai dati demografici. Il principio di funzionamento fisico di un DM è distorto quando mostra una variazione indesiderata delle prestazioni tra gruppi demografici diversi. Un esempio di bias fisico si verifica nel contesto dei biosensori ottici che utilizzano la luce per monitorare i segni vitali. Un pulsossimetro utilizza due colori di luce (uno nel vicino infrarosso e l'altro nella luce visibile) per misurare l'ossigenazione del sangue. Tramite il pulsossimetro è possibile diagnosticare l'ipossiemia occasionale, bassi livelli di saturazione dell'ossigeno arterioso non rilevabili dai sintomi. Tuttavia, uno studio recente ha rilevato che i pazienti di colore hanno un rischio tre volte maggiore di ipossiemia occulta non diagnosticata quando misurata dal pulsossimetro. Il colore scuro della pelle risponde in modo diverso a queste lunghezze d'onda della luce, in particolare alla luce visibile. Poiché l'ipossiemia è correlata alla mortalità, un DM biased potrebbe portare a esiti di mortalità maggiori per i pazienti di colore o di pelle scura. Il bias fisico non è limitato solo al colore della pelle. Ad esempio, il design meccanico degli impianti per la protesi d'anca mostra una disparità di genere potenzialmente preoccupante. I modelli tridimensionali utilizzati per progettare impianti per l'articolazione dell'anca a volte non tengono conto della distinta struttura ossea delle anche femminili. Ciò potrebbe portare a problemi di allineamento e risultati non ottimali se non fallimentari nelle donne. Questo problema è stato una delle motivazioni per lo sviluppo di impianti specifici per genere. Fortunatamente, le sfide fisiche possono essere affrontate anche attraverso inaspettate innovazioni tecniche, come nell'esempio del pletismografo remoto. Questo dispositivo misura la frequenza cardiaca attraverso i cambiamenti visivi nel colore della pelle. Poiché i segnali visivi sono distorti, i ricercatori hanno sviluppato un approccio alternativo utilizzando segnali di

movimento per stimare la frequenza cardiaca. I flussi di lavoro computazionali stanno diventando sempre più strettamente associati ai dispositivi, il che aumenta il numero di punti di ingresso in cui il bias computazionale può invadere la tecnologia medica. Un esempio del bias computazionale è il bias del set di dati. Nell'imaging a raggi X, gli algoritmi diagnostici possono apprendere modelli da insiemi di dati di imaging di condizioni toraciche. Tuttavia, questi set di dati di imaging spesso contengono uno squilibrio sorprendente, in cui le femmine sono sottorappresentate. Ad esempio, nonostante la dimensione del campione di oltre 100.000 immagini, i database di radiografie del torace utilizzati di frequente contengono dati di circa il 60% di uomini e di circa il 40% di donne. Questo squilibrio peggiora la qualità della diagnosi per le pazienti di sesso femminile. Una soluzione è garantire che i set di dati siano bilanciati. Un po' inaspettatamente, bilanciare la rappresentanza di genere al 50% di donne aumenta le prestazioni diagnostiche non solo per le donne ma anche per i maschi. Nonostante i migliori sforzi, il bilanciamento demografico di un set di dati potrebbe non essere possibile. Ciò potrebbe essere dovuto a condizioni che si presentano più spesso in un sesso rispetto all'altro. In questi casi in cui il bilanciamento di un set di dati è davvero irrealizzabile, il trasferimento dell'apprendimento può essere utilizzato come passo verso una soluzione a più lungo termine. Il trasferimento dell'apprendimento potrebbe riutilizzare i parametri di progettazione dall'attività A (basata su un set di dati bilanciato) all'attività B (con un set di dati non bilanciato). In futuro, potrebbe essere possibile bilanciare un set di dati utilizzando un gemello digitale umano. Questi sono modelli computazionali che possono essere programmati per riflettere una razza, un sesso o un tratto morfologico desiderati.

Un'altra forma di bias computazionale è il bias dell'algoritmo, in cui la matematica dell'elaborazione dei dati svantaggia alcuni gruppi. Ora, gli algoritmi dei software sono in grado di elaborare flussi video per rilevare la frequenza di battito di ciglia spontanea di un soggetto umano. Questo è utile per diagnosticare una varietà di disturbi neurologici, tra cui il morbo di Parkinson e la sindrome di Tourette. Sfortunatamente, i sistemi tradizionali di elaborazione delle immagini hanno particolari difficoltà nel rilevare i battiti di ciglia per gli individui asiatici e potrebbero produrre o esacerbare le disparità di salute tra razze diverse.

Il bias di interpretazione si verifica quando un DM è soggetto a deduzioni distorte delle letture. Un esempio di DM con errata interpretazione è lo spirometro, che misura la capacità polmonare. L'interpretazione dei dati spirometrici crea disparità perché è stato ipotizzato che alcuni gruppi etnici, come la gente di colore o gli asiatici, abbiano una capacità polmonare inferiore rispetto ai bianchi: il 15% in meno per la gente di colore e circa il 5% in meno per gli asiatici. Questa ipotesi si basa su studi precedenti che potrebbero aver stimato in modo errato la capacità polmonare innata. Sfortunatamente, questi "fattori di correzione", basati su ipotesi discutibili, vengono applicati all'interpretazione dei dati dello spirometro. Ad esempio, prima della "correzione", la capacità polmonare di una persona di colore potrebbe essere misurata come inferiore alla capacità polmonare di una persona bianca. Dopo la "correzione" a una capacità polmonare di base inferiore, i piani di trattamento darebbero la priorità alla persona bianca, perché ci si aspetta che una persona nera abbia una capacità polmonare inferiore, e quindi la sua capacità deve essere molto inferiore a quella di una persona bianca - prima che la loro riduzione sia considerata una priorità.

Per quanto ben intenzionati, gli errori nella "correzione" per razza (o sesso) possono svantaggiare i gruppi che cerca di proteggere. Nell'esempio dello spirometro, i progettisti del dispositivo hanno fuso la capacità polmonare sana di un gruppo razziale con la loro capacità polmonare media. Questa ipotesi non tiene conto delle distinzioni socioeconomiche tra le razze: gli individui che vivono vicino alle autostrade mostrano una ridotta capacità polmonare e questi individui provengono spesso da gruppi etnici svantaggiati. Lo spirometro è solo uno dei numerosi esempi di razzismo sistemico in medicina. Se la nostra società desidera DM equi, deve premiare un approccio equo all'innovazione. È stimolante osservare la velocità con cui nel campo dell'intelligenza artificiale (AI) è stata riconosciuta l'equità. Questa è già stata introdotta in una rivista di AI per incoraggiare la considerazione della diversità dei potenziali utenti del loro software. Ad esempio, uno studio ha evidenziato il problema diffuso del bias nel riconoscimento facciale, che ha rilevato che le donne dalla pelle più scura sono classificate erroneamente nel 34,7% mentre il tasso di errore massimo per i maschi dalla pelle più chiara è solo dello 0,8%.

In conclusione, se si riesce a progettare un DM equo, potrebbe essere utilizzato da un

fornitore clinico che ha pregiudizi consci o subconsci. Inoltre, un DM equo da un punto di vista ingegneristico potrebbe essere inaccessibile a una serie di gruppi demografici, a causa di ragioni socioeconomiche. È anche importante considerare come affrontare i pregiudizi che non sono facili da prevedere o facili da osservare su larga scala. Al fine di codificare correttamente i bias positivi nella progettazione di DM, la diversità e l'inclusione hanno acquisito una crescente attenzione e l'era dei DM equi è solo per ora all'inizio.

Parole chiave: bias, dispositivo medico, razza

Conflitto d'interesse:

Riferimento bibliografico: Kadambi A. Achieving fairness in medical devices. Science. 2021;372(6537):30-31.

SIF FARMACI IN EVIDENZA

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

http://www.sifweb.org/info_farmaci

Direttore responsabile	Prof.ssa Annalisa Capuano (Università della Campania)
Coordinatori	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) 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. Giacomo Luci (Università di Pisa) Dott.ssa Cristina Luceri (Università di Firenze) Dott.ssa Liberata Sportiello (Università della Campania) Dott. Marco Tuccori (Azienda Ospedaliera e Università di Pisa) Dott.ssa Giulia Valdiserra (Università di Pisa)

Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF

Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"



Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF. È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro associazioni di volontariato, onlus, associazioni di promozione sociale e da altre fondazioni e associazioni riconosciute,

il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori. Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: 02-29520311.
sif.informazione@segr.it; sif.farmacologia@segr.it.

DISCLAIMER – Leggere attentamente

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

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

RICEZIONE NEWSLETTER

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

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