

14 Agosto

Esistono vacanze più profonde che il prendere congedo dal proprio sé?

*Essere in vacanza è non avere niente da fare
e avere tutto il giorno per farlo.*

Robert Orben



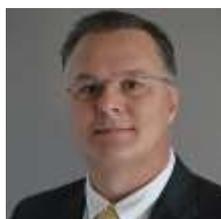
Anafilassi: no ago !

Venerdì, 9 agosto, la FDA ha approvato il primo spray nasale per il trattamento di gravi reazioni allergiche, tra cui l'anafilassi.



Neffy di ARS Pharmaceuticals

approvato per bambini e adulti di almeno 66 libbre, è ora ***l'unica alternativa senza ago*** agli EpiPen e ad altri iniettori di epinefrina per il trattamento di reazioni allergiche potenzialmente letali. Lo spray nasale potrebbe eliminare le barriere per le persone che cercano un trattamento per l'anafilassi e che sono titubanti a iniettarsi un ago.



Kelly Stone, direttore associato presso il Center for Drug Evaluation and Research della FDA, in un comunicato stampa . *"La disponibilità dello spray nasale all'epinefrina potrebbe ridurre le barriere al trattamento rapido dell'anafilassi. Di conseguenza, neffy fornisce un'importante opzione di trattamento e risponde a un'esigenza insoddisfatta"*.

Neffy è uno spray nasale monodose che viene somministrato in una narice. Una seconda dose può essere somministrata se i sintomi non regrediscono dopo la prima dose. ARS Pharmaceuticals ha affermato che si aspetta che neffy sia disponibile negli Stati Uniti entro otto settimane . La società ha affermato di essersi impegnata a limitare a **25 dollari** che la maggior parte dei pazienti con assicurazione commerciale paga per due dosi singole di neffy. I pazienti senza assicurazione sanitaria potranno ottenere neffy per **199 dollari** i servizi di farmacia digitale BlinkRx e GoodRx (GDRX) .

La FDA ha inizialmente ritardato l'approvazione di **Neffy** lo scorso settembre e ha richiesto più dati. L'agenzia ha dichiarato venerdì di aver approvato **Neffy** sulla base di quattro studi che hanno coinvolto 175 adulti. Gli studi hanno mostrato "concentrazioni ematiche di epinefrina comparabili tra **Neffy** e prodotti iniettabili di epinefrina approvati".

L'anafilassi è una grave reazione allergica che può essere causata da cibo, farmaci e punture di insetti. Circa 500.000 visite al pronto soccorso all'anno sono causate dall'anafilassi, secondo ARS Pharmaceuticals.

Può essere utile consultare:

Divisione di Allergologia e Immunologia, Dipartimento di Medicina, Queen's University, Kingston, Canada.

Ellis AK et al. Development of neffy, an Epinephrine Nasal Spray, for Severe Allergic Reactions. Pharmaceutics. 2024 Jun 14;16(6):811.

Gli autoiniettori di epinefrina (EAI) sono utilizzati per il trattamento di gravi reazioni allergiche in un contesto comunitario; tuttavia, la loro utilità è limitata da bassi tassi di evasione delle prescrizioni, mancato trasporto e mancato utilizzo dovuto alla paura degli aghi. Dato che la somministrazione ritardata di epinefrina è associata a un aumento della morbilità/mortalità, c'è stato un crescente interesse nello sviluppo di dispositivi di somministrazione senza aghi e facili da usare. **neffy** (spray nasale di epinefrina) è costituito da tre componenti approvati dalla Food and Drug Administration (FDA): epinefrina, Intravail A3 (potenziatore dell'assorbimento) e uno spray a dose unitaria (UDS). Il percorso di sviluppo di **neffy** è stato stabilito in collaborazione con la FDA e l'Agenzia europea per i medicinali e ha incluso molteplici studi clinici per valutare le risposte farmacocinetiche e farmacodinamiche in una varietà di condizioni, come l'auto-somministrazione e la rinite allergica e infettiva, nonché un modello di anafilassi animale di ipotensione grave, in cui **neffy** ha dimostrato un profilo farmacocinetico che rientra nell'intervallo dei prodotti iniettabili approvati e una risposta farmacodinamica che è buona o migliore delle iniezioni. L'aumento della frequenza cardiaca (PR) e della pressione sanguigna (BP) osservati anche un minuto dopo la somministrazione di **neffy** confermano l'attivazione dei recettori adrenergici α e β , che sono i componenti chiave del meccanismo d'azione dell'epinefrina. I risultati suggeriscono che **neffy** fornirà un'opzione sicura ed efficace senza aghi per il trattamento di gravi reazioni allergiche, inclusa l'anafilassi.

ARS Pharmaceuticals, Inc, San Diego, California

Animoto S et al Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of epinephrine, administered intranasally and intramuscularly: An integrated analysis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2023 Apr;130(4):508-514.e1.

L'iniezione intramuscolare manuale di epinefrina è lo standard di cura per il trattamento di gravi reazioni allergiche e anafilassi. Gli autoiniettori di epinefrina sono stati approvati sulla base del presupposto che i loro profili farmacocinetici e farmacodinamici siano equivalenti all'iniezione intramuscolare manuale; tuttavia, sebbene emergano prove di differenze correlate al prodotto nei profili farmacocinetici, si sa molto poco sui profili farmacodinamici comparativi.

Obiettivo: confrontare i profili farmacocinetici e farmacodinamici dell'epinefrina somministrata tramite iniezione intramuscolare manuale, autoiniettori e spray intranasale.

Metodi: Questa analisi integrata si è basata sui dati di 4 studi randomizzati cross-over di fase 1 che hanno confrontato la farmacocinetica e la farmacodinamica dell'epinefrina utilizzando l'iniezione intramuscolare manuale di epinefrina da 0,3 mg, gli autoiniettori di epinefrina da 0,3 mg (Symjepi ed EpiPen) e lo spray intranasale di epinefrina da 1 mg (Neffy).

Risultati: I dati di 175 partecipanti hanno mostrato che, sebbene neffy (spray intranasale da 1,0 mg) abbia prodotto una concentrazione massima (258 pg/mL) inferiore o comparabile all'iniezione intramuscolare manuale di epinefrina (254 pg/mL), Symjepi (438 pg/mL) ed EpiPen (503 pg/mL), ha portato ad aumenti comparabili della pressione sanguigna sistolica (effetto massimo [E max], rispettivamente 16,9, 10,9, 14,9 e 18,1 mm Hg). L'effetto di neffy sulla pressione sanguigna diastolica è stato anche notevolmente più pronunciato rispetto a quello di altri prodotti (E max , rispettivamente 9,32, 5,51, 5,78 e 5,93 mm Hg).

Conclusioni: la somministrazione intranasale di epinefrina mediante Neffy aumenta la pressione sanguigna sistolica in modo più efficiente rispetto all'iniezione intramuscolare manuale e agli autoiniettori di epinefrina, nonostante le concentrazioni plasmatiche massime più basse.

Divisione di Allergologia e Immunologia, University of Tennessee Health Science Center, Memphis, Tennessee.

Lieberman JA et al. *Innovations in the treatment of anaphylaxis: A review of recent data. Ann Allergy Asthma Immunol. 2023 Aug;131(2):185-193.e10.*

Scopo della revisione: l'attuale standard di trattamento di emergenza di prima linea dell'anafilassi è l'epinefrina intramuscolare (IM), somministrata principalmente tramite autoiniettore di epinefrina (EAI) in ambito ambulatoriale. Tuttavia, il sottoutilizzo e il sottoutilizzo degli EAI sono comuni e l'uso ritardato di epinefrina è associato a un aumento della morbilità e della mortalità. Pazienti, operatori sanitari e operatori sanitari hanno espresso un forte desiderio di dispositivi e prodotti piccoli e senza aghi che offrano un trasporto migliore, facilità d'uso e vie di somministrazione di epinefrina più comode e meno invasive. Sono in fase di studio nuovi meccanismi di somministrazione di epinefrina per aiutare ad affrontare diverse limitazioni riconosciute dell'EAI. Questa revisione esplora prodotti nasali e orali innovativi in fase di studio per il trattamento di emergenza ambulatoriale dell'anafilassi.

Risultati: sono stati condotti studi sull'uomo sull'epinefrina somministrata tramite spray nasale di epinefrina, uno spray nasale in polvere e un film sublinguale. I dati di questi studi indicano risultati farmacocinetici promettenti, paragonabili a quelli dello standard di cure di emergenza ambulatoriali (EAI da 0,3 mg) e della somministrazione di epinefrina IM con siringa e ago. Diversi prodotti hanno mostrato valori di concentrazione plasmatica massima superiori a quelli dell'EAI da 0,3 mg e dell'iniezione IM manuale, sebbene non sia ancora chiaro se ciò abbia rilevanza clinica nei risultati dei pazienti. In genere, queste modalità mostrano tempi comparabili per le concentrazioni massime. I cambiamenti farmacodinamici osservati con questi prodotti sono paragonabili o più robusti di quelli osservati con EAI e iniezione IM manuale.

Riepilogo: dati i risultati farmacocinetici e farmacodinamici comparabili o superiori e la sicurezza delle terapie innovative con epinefrina rispetto a quelli degli attuali standard di cura, l'approvazione di questi prodotti da parte della Food and Drug Administration statunitense potrebbe aiutare ad affrontare numerose barriere che gli EAI presentano. La facilità di utilizzo e trasporto e i profili di sicurezza favorevoli dei trattamenti senza aghi potrebbero renderli un'alternativa interessante per pazienti e operatori sanitari, potenzialmente affrontando i timori delle iniezioni, i rischi per la sicurezza basati sugli aghi e altre ragioni per la mancanza o il ritardo nell'uso

Department of Medicine, Western University, London, Ontario, Canada

Lee B et al *The risk of severe adverse reactions to neffy intranasal epinephrine spray. J Allergy Clin Immunol. 2024 Feb;153(2):535-536.*

UMDNJ Rutgers University School of Medicine, Newark, NJ.

Oppenheimer J et al *Upper respiratory tract infections have minimal impact on neffy's pharmacokinetics or pharmacodynamics. J Allergy Clin Immunol Pract. 2024 Jun;12(6):1640-1643.e2.*

RETHINK PRIORITIES

Idee sbagliate nel dibattito sull'intelligenza artificiale e il rischio esistenziale



Un sondaggio condotto nel 2023 dalla **RETHINK PRIORITIES** *US public perception of CAIS statement and the risk of extinction* ha stimato che il **59** per cento degli adulti statunitensi sostiene la priorità di **mitigare il rischio di estinzione** dovuto all'IA, mentre il 26 per cento non è d'accordo.

Mentre la maggior parte del pubblico è preoccupata per l'IA, c'è uno scetticismo persistente sull'importanza della sicurezza e della regolamentazione dell'IA. Questo scetticismo deriva in gran parte da tre convinzioni comprensibili, ma errate, che sono state identificate nell'analisi dei dati del sondaggio da parte di *Rethink Priorities*

Tra gli intervistati che non erano d'accordo sul fatto che mitigare il rischio di estinzione dovuto all'IA dovesse essere una priorità globale, *Rethink* ha riferito che

"[I]l tema dominante, con un margine piuttosto ampio, era l'affermazione che 'altre priorità' erano più importanti, menzionata dal 36 per cento degli intervistati in disaccordo. Il tema successivo più comune era 'non estinzione', menzionato nel 23 per cento delle risposte, che coinvolgeva semplicemente gli intervistati che affermavano di non credere che l'IA avrebbe causato l'estinzione. Il terzo tema più comunemente menzionato era 'non ancora', che coinvolgeva gli intervistati che affermavano che l'IA non era ancora una minaccia o qualcosa di cui preoccuparsi".

Ecco perché queste convinzioni diffuse sull'intelligenza artificiale e sul rischio esistenziale sono errate.

La ragione più comune addotta dagli intervistati per non dare priorità **all'IA** è che altri problemi, come il cambiamento climatico, la guerra nucleare e le pandemie, sono più urgenti **dell'IA** come rischio esistenziale. Discutere dell'importanza relativa delle minacce esistenziali ignora la verità fondamentale che ogni minaccia esistenziale credibile è una di troppo e che tutte devono essere affrontate parallelamente. Se accetti che **l'IA** possa rappresentare una minaccia esistenziale, allora dovrebbe essere una priorità sociale affrontare questa minaccia, anche se sei più preoccupato per un altro problema.

Si tratta di *questioni intersezionali*. Ad esempio, **l'IA potrebbe esacerbare il rischio di pandemia** consentendo ai terroristi di creare armi biologiche. Il principale fattore limitante nella progettazione di malattie altamente infettive e letali non è la spesa, ma la competenza.

Gli attuali modelli di IA sono censurati per impedirne l'uso improprio e non sono sufficientemente capaci di creare armi biologiche, ma queste condizioni sono temporanee e destinate a scomparire

man mano che i modelli migliorano rapidamente e aziende *rilasciano pubblicamente i loro modelli all'avanguardia*.

Lasciare le decisioni più importanti sull'IA nelle mani delle stesse aziende che traggono profitto dalla creazione di questi modelli non è né saggio né sostenibile.

È ragionevole che le persone si sentano obbligate a concentrarsi su questioni che le riguardano ora, piuttosto che su quelle che potrebbero non verificarsi.

Considerando la mancanza di prove sostanziali a supporto della **teoria del rischio esistenziale**, è sconcertante il motivo per cui molti nei campi dell'informatica e della filosofia sembrano credere che l'IA sia una minaccia esistenziale. Un recente sondaggio condotto da **AI Impacts** su oltre 2.000 ingegneri e ricercatori di intelligenza artificiale ha stimato il rischio di estinzione umana per IA a solo il **cinque per cento**".

Se una tecnologia ha "solo" il **cinque per cento** di possibilità di causare l'estinzione umana, è inaccettabilmente alta.

Ti sentiresti al sicuro a salire su un aereo con il cinque per cento di possibilità di schiantarsi?

Ancora più preoccupante era il rischio medio dello stesso sondaggio: *"Le risposte medie indicavano un rischio ancora più alto, suggerendo una probabilità di quasi una su sei (16 per cento) di esiti catastrofici, le stesse probabilità di morire in una partita di roulette russa"*.

La possibilità che l'IA sia catastroficamente dannosa deve essere considerata estremamente seriamente, non perché siamo sicuri che accadrà, ma perché le conseguenze di un errore sono troppo disastrose per essere lasciate al caso.

Non bisogna essere un "esperto" per vedere la preoccupazione fondamentale. Creare strumenti che eguagliano o superino l'intelligenza umana (e quindi siano in grado di ingannare gli umani e hackerare l'infrastruttura), e poi chiedere a quegli strumenti di raggiungere autonomamente obiettivi del mondo reale, può facilmente portare a conseguenze indesiderate come l'IA che prende il controllo dei server per evitare di essere spenta.



il cosmologo Max Tegmark sostiene che *"il vero rischio con l'intelligenza artificiale non è la malizia, ma la competenza. Un'IA super intelligente sarà estremamente brava a raggiungere i suoi obiettivi e se quegli obiettivi non sono allineati con i nostri, siamo nei guai"*.



Come ha affermato **Steven Hawking** ignorare la possibilità che l'IA possa essere catastrofica per l'umanità *"sarebbe un errore, e potenzialmente il nostro peggior errore di sempre"*.

L'IA non è ancora un rischio di estinzione. Il terzo tema più comune tra gli intervistati che non erano d'accordo nel dare priorità all'IA come rischio di estinzione era che l'IA non diventerà estremamente potente o non supererà le capacità umane abbastanza presto da meritare di essere preoccupata.



Yann LeCun, professore alla New York University e Chief AI Scientist di Meta, ha detto ai giornalisti all'incontro annuale del World Economic Forum a Davos all'inizio di quest'anno che *"chiedere delle regolamentazioni per paura di un'intelligenza sovrumana è come chiedere la regolamentazione dei voli transatlantici a una velocità prossima a quella del suono nel 1925"*.

L'intelligenza artificiale non supera attualmente l'intelligenza umana in tutti i settori, ma GPT-4 è già abbastanza intelligente da fare cose che sembrano sospettosamente simili all'intelligenza, come superare un esame di abilitazione simulato con un punteggio che lo colloca vicino al 10 per cento più alto. I modelli odierni hanno dei limiti nella loro competenza e capacità di svolgere compiti complessi, come descritto in un articolo del maggio 2023 di un team di ricercatori che ha riferito che *"studi recenti hanno dimostrato che i modelli linguistici di grandi dimensioni possono avere prestazioni scadenti in attività di pianificazione e ragionamento"*.

Tuttavia, il team ha anche osservato che *"il ritmo di sviluppo e distribuzione sta ancora aumentando rapidamente, non diminuendo. Prevediamo che le attuali limitazioni e barriere saranno superate o ignorate nella pressione per la distribuzione"*.

Il tasso di miglioramento in appena un decennio è stato esponenziale e il settore ha ricevuto **centinaia di miliardi di dollari di investimenti**. Particolarmente preoccupante è la possibilità che le capacità dell'IA accelerino esse stesse lo sviluppo dell'IA, creando un ciclo di feedback positivo che potrebbe rapidamente e inaspettatamente accelerare la velocità del progresso tecnologico.



Questa non è solo una possibilità lontana, ma un obiettivo reale di aziende come Google che hanno già sviluppato sofisticati sistemi di scrittura di codice AI come [AlphaCode](#), che si è classificato nella prima metà dei programmatori in una competizione di codifica nel 2022.

Nello stesso anno, un sondaggio condotto su migliaia di ricercatori di intelligenza artificiale ha scoperto che la stima media per la data in cui l'intelligenza artificiale avrebbe avuto almeno il 50 per cento di probabilità di superare l'intelligenza umana in tutti i compiti possibili era il 2060. Un anno dopo, quella tempistica era scesa al 2047. Ora c'è un ampio consenso tra gli esperti sul fatto che l'intelligenza artificiale di livello umano sia probabile entro la durata della vita della maggior parte delle persone oggi in vita.

Le previsioni degli esperti dovrebbero essere utilizzate per allertarci sulle potenziali minacce future, proprio come il movimento per il clima si è mobilitato in risposta agli avvertimenti degli scienziati sulle emissioni di anidride carbonica.

L'incapacità collettiva del mondo di prestare attenzione agli avvertimenti sul clima offre una dolorosa lezione che non dovrebbe essere ripetuta. Indipendentemente dalla tempistica esatta, il difficile problema di come regolamentare e controllare correttamente questa tecnologia estremamente potente (sia tecnicamente che politicamente) è uno che deve essere affrontato ora, piuttosto che aspettare di trovarci di fronte a una crisi.

Ecco perché sostengo la proposta avanzata dal movimento di base PauseAI di sospendere lo sviluppo dell'intelligenza artificiale "di frontiera" dei modelli di uso generale più altamente capaci allo stato attuale, in modo che cittadini e governi possano sviluppare una regolamentazione completa che affronti adeguatamente sia i danni presenti che quelli futuri.

Ciò impedirebbe alle aziende tecnologiche di esacerbare i danni esistenti e di introdurre di nuovi e sarebbe un'opportunità per i governi mondiali di impedire collettivamente all'industria tecnologica di muoversi così velocemente da distruggere la società.

