

SCHEDA PRODOTTO

Con valutazione di efficacia clinica e di costo

Osservatorio SIFO Dispositivi Medici – Indirizzo web: www.osservatorioinnovazione.org

I dati riportati nella scheda sono proprietà del Laboratorio SIFO di Farmacoeconomia, Firenze

NOME COMMERCIALE	HydroCoil Embolization System ¹
NOME GENERICO	Spirali di platino rivestite con idrogel ¹
PRODUTTORE	Microvention-TERUMO ¹
FORNITORE	Terumo Europe Interventional Systems, Francia ¹
INDICAZIONE D'USO	Trattamento di aneurismi e lesioni cerebrovascolari ¹
INTERVENTO DI RIFERIMENTO	Spirali di platino non rivestite ²
DESCRIZIONE	Il dispositivo HydroCoil è costituito da una spirale di platino rivestita con idrogel microporoso espandibile, posizionato all'interno dell'aneurisma per via periferica (arteria femorale). Una volta posizionato, il riempimento dell'aneurisma avviene sia grazie alla formazione di eliche da parte delle spirali di platino (embolization coil), sia grazie al rigonfiamento dell'idrogel (causato dal contatto con il sangue). ¹
MARCHIO CE	SI ³
CND	C0104020203 - SPIRALI E SISTEMI EMBOLIZZANTI
CLASSE DI APPARTENENZA	III
Fonte dei dati: Repertorio Dispositivi Medici del Ministero della Salute, salvo diversa indicazione.	
APPROVAZIONE FDA	SI ⁴

PREZZO	Euro 1.500, prezzo di vendita Regione Toscana Fonte: TERUMO
DRG	DRG 528 (Interventi vascolari intracranici con diagnosi principale di emorragia). Tariffa regione Toscana = Euro 10.614 ⁵

ABSTRACT DELLO STUDIO SELEZIONATO DALL'HORIZON SCANNING

Lancet. 2011 May 14;377(9778):1655-62.

Hydrogel-coated coils versus bare platinum coils for the endovascular treatment of intracranial aneurysms (HELPS): a randomised controlled trial.

White PM, Lewis SC, Gholkar A, Sellar RJ, Nahser H, Cognard C, Forrester L, Wardlaw JM; HELPS trial collaborators.

BACKGROUND:

Coated coils for endovascular treatment of cerebral aneurysm were developed to reduce recurrence and retreatment rates, and have been in clinical use for 8-9 years without robust evidence to determine their efficacy. We assessed the efficacy and safety of hydrogel-coated coils.

METHODS:

This randomised trial was undertaken in 24 centres in seven countries. Patients aged 18-75 years with a previously untreated ruptured or unruptured cerebral aneurysm of 2-25 mm in maximum diameter were randomly allocated (1:1) to aneurysm coiling with either hydrogel-coated coils or standard bare platinum coils (control). Randomisation was done with a computer-generated sequence, stratified by aneurysm size, shape, and dome-to-neck ratio; intention to use assist device; and by region. Participants and those assessing outcomes were masked to allocation. Analysis was by modified intention to treat (excluding missing data). Primary outcome was a composite of angiographic and clinical outcomes at 18-month follow-up. We also did prespecified subgroup analyses of characteristics likely to be relevant to angiographic outcome. This study is registered as an International Standard Randomised Controlled Trial, number ISRCTN30531382.

FINDINGS:

249 patients were allocated to the hydrogel coil group and 250 to the control group. In 44 of 467 patients for whom an 18-month composite primary outcome was unavailable, 6-month angiographic results were used. 70 (28%) patients in the hydrogel group and 90 (36%) control patients had an adverse composite primary outcome, giving an absolute reduction in the proportion of adverse composite primary outcomes with hydrogel of 7.0% (95% CI -1.6 to 15.5), odds ratio (OR) 0.73 (0.49-1.1, p=0.13). In a prespecified subgroup analysis in recently ruptured aneurysms, there were more adverse composite primary outcomes in the control group than in the hydrogel group-OR 2.08 (1.24-3.46, p=0.014). There were 8.6% fewer major angiographic recurrences in patients allocated to hydrogel coils-OR 0.7 (0.4-1.0, p=0.049). There were five cases of unexplained hydrocephalus in not-recently-ruptured aneurysms in the hydrogel coil group and one case in the control group.

INTERPRETATION:

Whether use of hydrogel coils reduces late aneurysm rupture or improves long-term clinical outcome is not clear, but our results indicate that their use lowers major recurrence.

FUNDING:

MicroVention Inc.

ALTRI STUDI PUBBLICATI

La ricerca Medline ha selezionato 33 studi monobraccio, di cui 12⁶⁻¹⁷ pertinenti per la valutazione dell'HydroCoil Embolic System. Tali trial, con disegno non controllato, non permettono di valutare l'efficacia dell'HydroCoil rispetto alle spirali di platino non rivestite. E' stata pertanto condotta una metanalisi osservazionale per valutare l'efficacia delle sole spirali di platino rivestite con idrogel.

Per l'elaborazione della metanalisi osservazionale gli studi sono stati selezionati sulla base dei seguenti criteri: a) trattamento di aneurismi a piccolo calibro (<10mm), largo calibro (10-25 mm), giganti (≥25mm); b) trattamento di pazienti naive; c) percentuale di ricorrenza come end-point; d) percentuale di ricorrenza valutata ad un follow-up di 6 mesi; e) percentuale di ricorrenza valutata ad un follow-up di 12 mesi. Gli studi, il cui dato di esito non è stato valutato al medesimo follow-up per tutti i pazienti, non sono stati inclusi nella metanalisi osservazionale

Dei 12 studi clinici selezionati dalla letteratura:

- 4 studi sono stati considerati idonei per l'elaborazione di una metanalisi osservazionale.^{7,9,10,14} Di questi studi, 3^{7,10,14} hanno valutato il dato di esito ad un follow-up di 6 mesi e 1 studio⁹ ha valutato il dato di esito ad un follow-up di 12 mesi (vedi tabella 1).
- 4 studi^{6,8,11,12} sono stati esclusi perché il dato di esito era valutato ad un time point diverso da quello previsto dalla nostra analisi (vedi tabella 2).
- 4 studi^{13,15-17} sono stati esclusi dall'analisi: 3 studi^{13,15,16} perché non valutavano la percentuale di ricorrenza come end-point, 1 studio¹⁷ perché condotto su animali.

	<p>La metanalisi osservazionale ha incluso i 3 studi^{7,10,14} che hanno valutato la percentuale di ricorrenza ad un follow-up di 6 mesi. I risultati dei trial hanno permesso di valutare l'efficacia dell'HydroCoil per il trattamento degli aneurismi di piccolo calibro (<10mm) rotti o non rotti e per il trattamento degli aneurismi a largo calibro (10-25mm) rotti o non rotti.</p> <p>Per gli aneurismi giganti non è stato possibile condurre una metanalisi perché solo lo studio di Cloft et al 2007¹⁰ ha valutato questa tipologia di aneurisma.</p> <p>I risultati della metanalisi mostrano che l'incidenza metanalitica della ricorrenza è del 5% [95%CI:3%-33%] per gli aneurismi di piccolo calibro (Figura 1) e del 26% [95%CI:2%-64%] per gli aneurismi a largo calibro (Figura 2). (Dati non pubblicati: fonte Laboratorio SIFO di Farmacoeconomia).</p> <p>Ricerca PubMed, 29-08-2011, parole chiave utilizzate: "intracranial aneurysm AND (hydrocoil[titl] OR hydrogel[titl])"</p>
PROFILO DI COSTO-EFFICACIA	<p>La ricerca Medline ha selezionato uno studio¹⁸ che riporta una spesa media con l'Hydrocoil significativamente superiore a quella con le spirali non rivestite (\$5835 vs. \$4017, p=0.004).</p> <p>Ricerca PubMed, 02-08-2011, parole chiave utilizzate: hydrogel embolization coil AND (cost[titl] OR economic[titl])</p>
REPORT DI HTA	Nessuno studio
PROPOSTA PER LA "GOVERNANCE" DEL PRODOTTO (vedi Appendice)	L'efficacia e la sicurezza dell'Hydrocoil è stata valutata nell'ambito di studi non controllati i cui risultati sono stati riassunti in una metanalisi osservazionale la quale riporta per gli aneurismi a grande calibro una percentuale di ricorrenza più

	<p>alta rispetto a quella degli aneurismi di piccolo calibro ad un follow-up di 6 mesi.</p> <p>Un unico RCT (vedi abstract selezionato dall'HS) ha valutato il confronto tra l'Hydrocoil e le spirali non rivestite. I risultati di questo studio mostrano che, ad un follow-up di 18 mesi, relativamente all'end-point primario, ovvero l'end-point composto di ricorrenze di aneurismi (mediante angiografia) e stato clinico del paziente (morbosità e morte relative all'intervento), la differenza tra le due spirali non è statisticamente significativa, OR=0,73 [95%CI:0,49-1,1, p=0,13].</p> <p>Ulteriori studi controllati sono necessari per definire l'efficacia clinica dell'Hydrocoil nei confronti delle spirali non rivestite. In attesa di questi dati, si propone per Hydrocoil un prezzo non superiore a quello delle spirali di platino non rivestite (prezzo regione Toscana 700 Euro, fonte TERUMO).</p>
<p>DATA DI REDAZIONE E NOME DELL'ESTENSORE DELLA SCHEDA</p>	<p>Dario Maratea, 05/10/2011</p>
<p>DATA DI REVISIONE E MOTIVO DELLA REVISIONE</p>	

APPENDICE

Le proposte possono essere:

1. La presenza di dati di efficacia e/o di sicurezza delineano un profilo clinico negativo pertanto si suggerisce di non introdurre il prodotto nel prontuario.
2. L'assenza o la scarsità di informazioni cliniche non consentono la conduzione di una analisi economica.
3. L'equi-efficacia tra le due alternative terapeutiche permette la conduzione di un'analisi di minimizzazione dei costi.
4. Il beneficio incrementale del prodotto innovativo consente la conduzione di un'analisi di costo-efficacia.
5. Il costo elevato e la scarsa disponibilità di dati clinici suggeriscono la creazione di un registro finalizzato al rimborso con la metodologia del "payment by results".

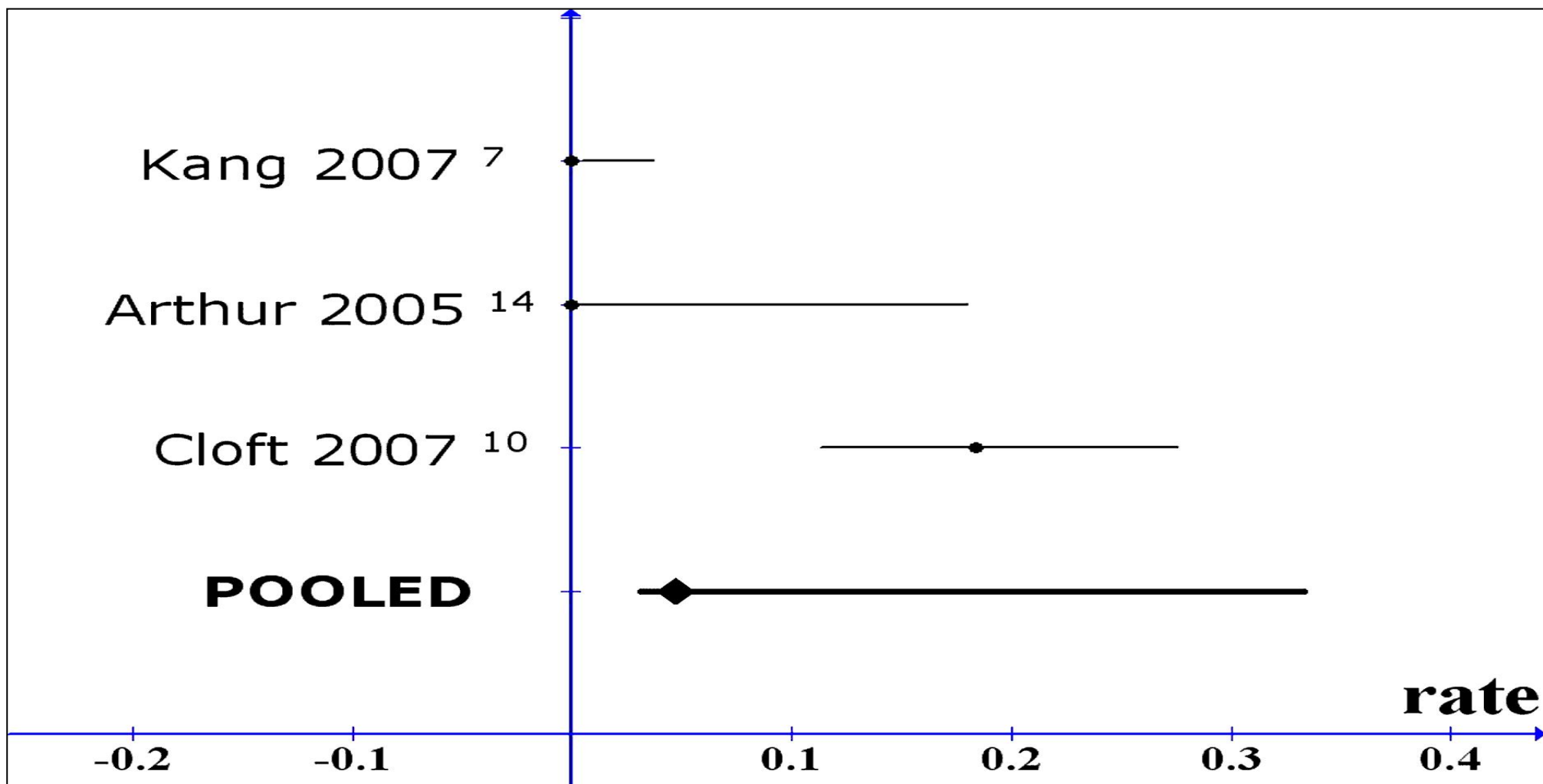


Figura 1. Risultati della metanalisi osservazionale per la valutazione dell'HydroCoil nel trattamento degli aneurismi di piccolo calibro. I dati di efficacia sono stati rilevati mediante esami angiografici ad un follow-up di 6 mesi. Sull'asse delle x sono riportate le percentuali di incidenza della ricorrenza e sull'asse delle y i nomi dei trial di partenza. Il dato metanalitico è indicato dalla sigla "Pooled".

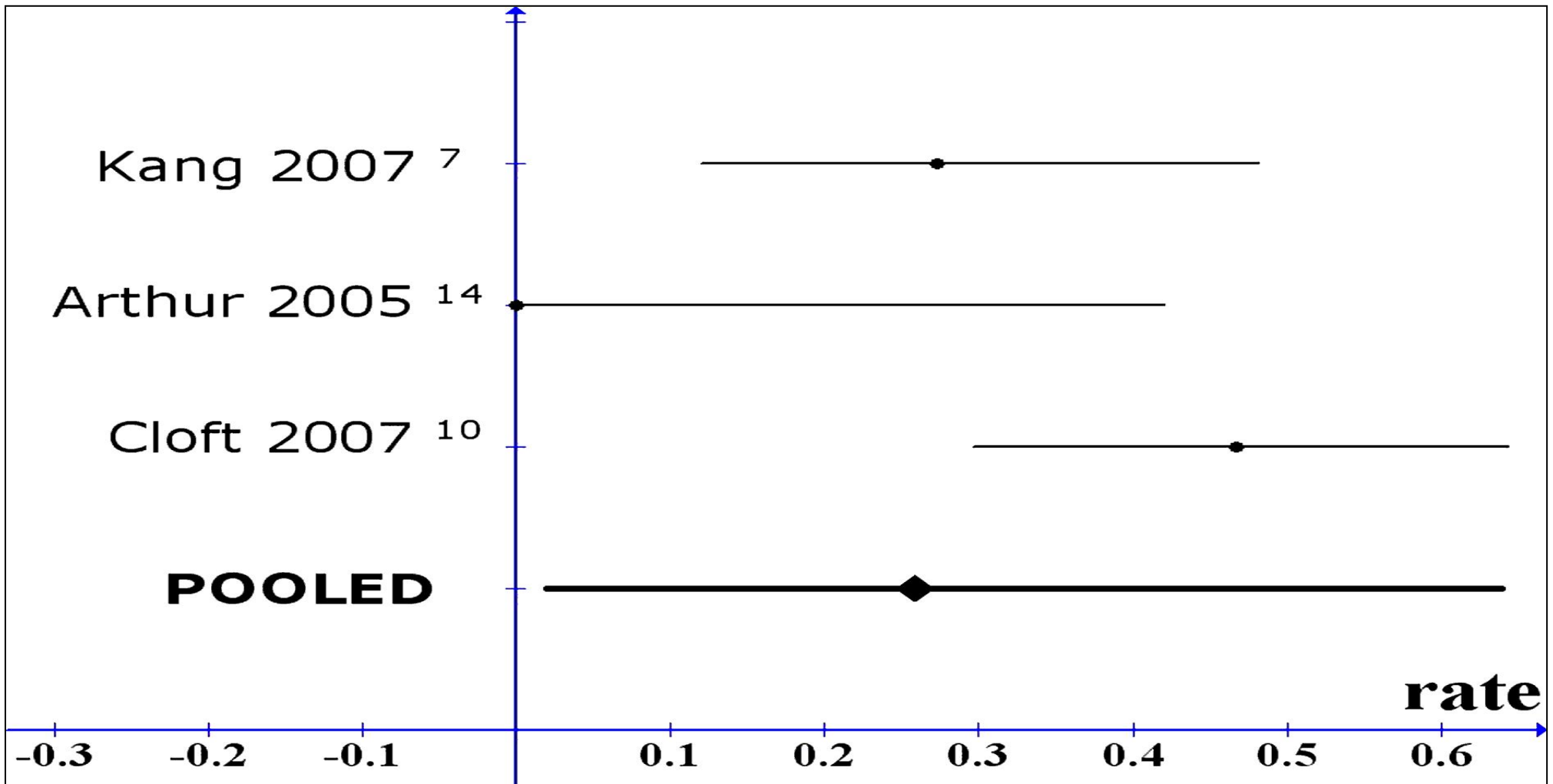


Figura 2. Risultati della metanalisi osservazionale per la valutazione dell'HydroCoil nel trattamento degli aneurismi di grande calibro. I dati di efficacia sono stati rilevati mediante esami angiografici ad un follow-up di 6 mesi. Sull'asse delle x sono riportati le percentuali di incidenza dell'evento e sull'asse delle y i nomi dei trial di partenza. Il dato metanalitico è indicato dalla sigla "Pooled".

Tabella 1. Caratteristiche dei 4 studi clinici idonei all'elaborazione della metanalisi osservazionale.

Study	No. of patients (F/M)	Men age,yr (range)	Treatments	adjunctive technique	Total No. of aneurysms	Ruptured aneurysms/ unruptured aneurysm	Immediate post-embolization angiographic results	Angiographic recurrence rates
Arthur AS et al 2005	30 (19/11)	52 (32-62)	Bare platinum coils for framing followed by a series of HydroCoil for filling; HydroCoil was used alone to treat 5 aneurysms. Five aneurysms were previously treated with platinum coils or with platinum and Matrix polymer-coated coils.	Stent-assisted coiling was used in 15 aneurysms.	33 aneurysms SS aneurysms,<10mm: 16 LS aneurysms, 10-25mm: 7 10 aneurysms were not included in the analysis (8 previously treated; 1 ruptured 30 days before treatment; 1 with not successfully implanted device)	8/15	SS aneurysms (16): • 15 with complete or nearly complete obliteration; • 1 with intentional subtotal occlusion (not included in the analysis) LS aneurysms (7): • 6 with complete or nearly complete obliteration; • 1 with residual aneurysm filling	Results available for 23 aneurysms, with a mean follow-up of 6 months Recurrence • SS aneurysms: 0/16 pts • LS aneurysms: 0/7 pts
Cloft et al 2007	184 (NR)	NR	Bare platinum coils for framing followed by a series of HydroCoil for filling;	Balloon remodelling was used in 9 cases Stent-assisted coiling was used in 5 cases	191 aneurysms SS aneurysms, <10mm: 87 LS aneurysms, 10-25mm: 30 GS aneurysms, >25mm: 5 previously treated aneurysms: 13	46/89	NR	Results available for 135 aneurysms, with a mean follow-up of 3-6 months Recurrence • SS aneurysms: 16/87 patients • LS aneurysms: 14/30 • GS aneurysms: 4/5 • previously treated aneurysms:4/13 (date not included)

								in the analysis)
Deshaies 2007	64 (49/15)	58 (31-84)	Bare platinum coils for framing followed by a series of HydroCoil for filling; HydroCoil was used alone in aneurysms smaller than 5mm	Balloon-remodelling was used in 3 cases. Stent-assisted coiling was used in 8 cases	67 aneurysms SS aneurysms, ≤7mm: 30 LS aneurysms, 8-24mm: 34 GS aneurysms, ≥25mm: 3	32/35	SS aneurysms (30): • 17 with complete obliteration; • 12 with residual neck; • 1 with residual aneurysm filling. LS aneurysms (34): • 12 with complete obliteration; • 12 with residual neck; • 13 with residual aneurysm filling GS aneurysms (3): • 0 with complete obliteration; • 0 with residual neck; • 3 with residual aneurysm filling	Results available for 67 aneurysms, with a follow-up of 12 months. Recurrence • SS aneurysms: 1/30 • LS aneurysms: 2/34 • GS aneurysms: 0/3
Kang HS et al 2007	76 (47/29)	58 (47-69)	Bare platinum coils for framing followed by a series of HydroCoil for filling;	stent-assisted coiling was used in 3 patients.	80 aneurysms Small aneurysms, <10mm: 58 Large aneurysms, >10mm: 22	32/48	Aneurysm occlusion Complete occlusion: 60 Near-complete occlusion: 14 Incomplete: 6	Results available for 54 aneurysms, with a follow-up of 6 months Recurrence • SS aneurysms: 0/58 • LS aneurysms: 6/22
Abbreviazioni: SS (small size); LS (large size); GS (giant size); NR (not reported).								

Tabella 2. Caratteristiche dei 4 studi non inclusi nella metanalisi osservazionale.

Study	No. of patients (F/M)	Men age,yr (range)	Treatments	adjunctive technique	Total No. of aneurysms	Ruptured aneurysms /unrupted aneurysm	Immediate post-embolization angiographic results	Angiographic recurrence rates
Berenstein et al 2006	100 (66/34)	53.6 (11-86)	Bare platinum coils for framing followed by a series of HydroCoil for filling; HydroCoil length: Average, 45.5%; range, 9.9-100%.	Balloon-remodeling was used in 21 procedures Stent-assisted coiling was used in 8 procedures	104 aneurysm Small-size/narrow-necked (S/S), <4mm: 42 Small-size/wide-necked(S/W),4-10mm: 27 LS aneurysms,10-25mm: 32 GS aneurysms, >25mm: 3	56/48	S/S or S/W aneurysms (69): <ul style="list-style-type: none"> • 31 with complete obliteration; • 22 with residual neck; • 16 with residual aneurysm filling. LS aneurysms (32): <ul style="list-style-type: none"> • 4 with complete obliteration; • 12 with residual neck; • 16 with residual aneurysm filling GS aneurysms (3): <ul style="list-style-type: none"> • 0 with complete obliteration; • 2 with residual neck; • 1 with residual aneurysm filling 	Results available for 53 aneurysms, with a mean follow-up of 10.3 months (0-31 months) <ul style="list-style-type: none"> • S/S or S/W aneurysms: 4/30 • LS aneurysms: 6/22 • GS aneurysm: 1/1
Gaba RC et al 2006	45 (32/13)	54	Concomitant use of inert platinum coils limited to framing or neck finishing was allowed.	Balloon-remodelling was used in 7 cases. Stent-assisted coiling was used in 2 cases	50 aneurysms SS aneurysms, ≤10mm: 43 LS aneurysms, 11-20mm: 5 GS aneurysms, >20mm:2	31/19	Results not available for single class (SS, LS, GS) complete obliteration: 29/50 residual neck: 18/50 residual aneurysm: 3/50	Results available for 41 aneurysms, with a mean follow-up of 12,3 months (range 0-24 months) Recurrence <ul style="list-style-type: none"> • SS aneurysms: 4/36 • LS and GS aneurysms: 3/5
Gunnarsson T et al 2007	28 (17/11)	52 (29-73)	HydroCoil alone or in combination with other bare platinum coils	Balloon-remodelling was used in 3 pts	29 aneurysms SS aneurysms,	18/7	SS aneurysms (15): <ul style="list-style-type: none"> • 8 with complete obliteration • 5 with residual neck • 2 with residual aneurysm filling 	Results available for 23 cases, with an average follow-up of 6 months (2days-11 months).

				Stent-assisted coiling was used in 2 pts	<10mm: 14 + 1 atypical aneurysm LS aneurysms, 10-25mm: 11 + 2 atypical aneurysms GS aneurysm, >25mm: 1 atypical aneurysm		LS aneurysms (13): • 5 with complete obliteration • 4 with residual neck • 5 with residual aneurysm filling GS aneurysms (1): • 1 with complete obliteration	SS aneurysms: 0/15 LS aneurysms: 0/13 GS aneurysm: 1/1
Gunnarsson T et al 2009	187 (139/48)	54 (4-87)	Bare platinum coils for framing followed by a series of HydroCoil for filling; HydroCoil was used alone in 164 pts. HydroCoil length: Average, 59%; range, 5-100%.	Balloon-remodelling was used in 59 pts Stent-assisted coiling was used in 30 pts	200 aneurysms SS aneurysms, <10mm: 125 LS aneurysms, 10-25mm: 75	104/96	SS aneurysms (125): • 73 with complete obliteration • 35 with residual neck • 17 with residual aneurysm filling LS aneurysms (75): • 32 with complete obliteration • 26 with residual neck • 16 with residual aneurysm filling	Results available for 121 aneurysms, with a mean follow-up of 16.3 months (range not specified) Recurrence • SS aneurysms: 14/79 patients • LS aneurysms: 12/42 patients
Abbreviazioni: SS (small size); LS (large size); GS (giant size); NR (not reported).								

BIBLIOGRAFIA

1. Microvention-TERUMO, website:
<http://www.microvention.com/Products/Coils/HydrogelProducts/tabid/64/Default.aspx>
2. White PM, Lewis SC, Gholkar A, Sellar RJ, Nahser H et al. Hydrogel-coated coils versus bare platinum coils for the endovascular treatment of intracranial aneurysms (HELPS): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2011 May 14;377(9778):1655-62.
3. The Free Library by Farlex, website:
<http://www.thefreelibrary.com/MicroVention+Wins+FDA+Approval+for+its+HydroCoil+Embolitic+System+for...-a090388752>
4. FDA website, http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf2/k022735.pdf
5. Sistemi tariffari e ricoveri, Age.NA.S. 2009, sito web:
http://www.agenas.it/monitoraggio_costi_tariffe/2009_SistemiTariffariRicoveri.pdf
6. Gunnarsson T, Tong FC, Klurfan P, Cawley CM, Dion JE. Angiographic and clinical outcomes in 200 consecutive patients with cerebral aneurysm treated with hydrogel-coated coils. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009 Oct;30(9):1657-64. Epub 2009 Aug 20. PubMed PMID: 19696140.
7. Kang HS, Han MH, Lee TH, Shin YS, Roh HG et al. Embolization of intracranial aneurysms with hydrogel-coated coils: result of a Korean multicenter trial. *Neurosurgery*. 2007 Jul;61(1):51-8; discussion 58-9. PubMed PMID: 17621018.
8. Gunnarsson T, Klurfan P, terBrugge KG, Willinsky RA. Treatment of intracranial aneurysms with hydrogel coated expandable coils. *Can J Neurol Sci*. 2007 Feb;34(1):38-46. PubMed PMID: 17352345.
9. Deshaies EM, Adamo MA, Boulos AS. A prospective single-center analysis of the safety and efficacy of the hydrocoil embolization system for the treatment of intracranial aneurysms. *J Neurosurg*. 2007 Feb;106(2):226-33. PubMed PMID: 17410704.
10. Cloft HJ; HEAL Investigators. HydroCoil for Endovascular Aneurysm Occlusion (HEAL) study: 3-6 month angiographic follow-up results. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007 Jan;28(1):152-4. PubMed PMID: 17213446.
11. Berenstein A, Song JK, Niimi Y, Namba K, Heran NS et al. Treatment of cerebral aneurysms with hydrogel-coated platinum coils (HydroCoil): early single-center experience. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006 Oct;27(9):1834-40. PubMed PMID: 17032853.
12. Gaba RC, Ansari SA, Roy SS, Marden FA, Viana MA et al. Embolization of intracranial aneurysms with hydrogel-coated coils versus inert platinum coils: effects on packing density, coil length and quantity, procedure performance, cost, length of hospital stay, and durability of therapy. *Stroke*. 2006 Jun;37(6):1443-50. Epub 2006 May 4. PubMed PMID: 16675742.
13. Deshaies EM, Bagla S, Agner C, Boulos AS. Determination of filling volumes in HydroCoil-treated aneurysms by using three-dimensional computerized tomography angiography. *Neurosurg Focus*. 2005 Feb 15;18(2):E5. PubMed PMID: 15715450.
14. Arthur AS, Wilson SA, Dixit S, Barr JD. Hydrogel-coated coils for the treatment of cerebral aneurysms: preliminary results. *Neurosurg Focus*. 2005 Feb 15;18(2):E1. PubMed PMID: 15715446.
15. Kallmes DF, Cloft HJ. The use of hydrocoil for parent artery occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004 Sep;25(8):1409-10. PubMed PMID: 15466342.

16. Cloft HJ, Kallmes DF. Aneurysm packing with HydroCoil Embolic System versus platinum coils: initial clinical experience. AJNR Am J Neuroradiol. 2004 Jan;25(1):60-2. PubMed PMID: 14729529.
17. Kallmes DF, Fujiwara NH. New expandable hydrogel-platinum coil hybrid device for aneurysm embolization. AJNR Am J Neuroradiol. 2002 Oct;23(9):1580-8. PubMed PMID: 12372752.
18. Gaba RC, Ansari SA, Roy SS, Marden FA, Viana MA et al. Embolization of intracranial aneurysms with hydrogel-coated coils versus inert platinum coils: effects on packing density, coil length and quantity, procedure performance, cost, length of hospital stay, and durability of therapy. Stroke. 2006 Jun;37(6):1443-50.

Disclaimer

La SIFO, Società Italiana di Farmaco Ospedaliera, si propone di pubblicare sul sito del Laboratorio SIFO di Farmacoeconomia informazioni precise ed aggiornate su farmaci e dispositivi medici, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione.

In particolare, SIFO precisa che le risposte fornite ai quesiti terapeutici fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti non garantisce la esaustività. Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura.

La SIFO, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel sito Osservatorio Innovazione e le raccomandazioni d'uso 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 SIFO E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI. Quindi, SIFO declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso.

Né SIFO, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIFO 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.