



**Newsletter numero 62 del 15.07.2010**

---

**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**

- **Rosiglitazone rivisitato: una metanalisi aggiornata sul rischio di infarto del miocardio e sulla mortalità cardiovascolare**
- **Rischio di infarto miocardico acuto, stroke, insufficienza cardiaca e morte in pazienti anziani beneficiari Medicare, trattati con rosiglitazone o pioglitazone**
- **Effetto del trattamento intensivo dell'iperglicemia su esiti microvascolari nel diabete mellito di tipo 2: un'analisi dello studio ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*)**
- **Effetto di terapie mediche sulla progressione della retinopatia nel diabete di tipo 2: lo studio ACCORD Eye**
- **Efficacia e sicurezza di exenatide una volta a settimana rispetto a sitagliptin o pioglitazone in aggiunta a metformina nel trattamento del diabete di tipo 2: lo studio DURATION-2 (*Diabetes therapy Utilization: Researching changes in A1c, weight and other factors Through Intervention with exenatide ONce weekly*)**
- **Exenatide una volta a settimana rispetto ad insulina glargine in pazienti con diabete di tipo 2: lo studio DURATION-3 (*Diabetes therapy Utilization: Researching changes in A1c, weight and other factors Through Intervention with exenatide ONce weekly*)**
- **Risk Management Plan: sono strumenti utili per migliorare la sicurezza dei farmaci?**
- **Bevacizumab per la degenerazione maculare neovascolare correlata all'età: lo studio ABC [*Avastin (bevacizumab) for choroidal neovascular age related macular degeneration trial*]**
- **Gefitinib o chemioterapia nel carcinoma polmonare non a piccole cellule con EGFR mutato**

**Rosiglitazone rivisitato: una metanalisi aggiornata sul rischio di infarto del miocardio e sulla mortalità cardiovascolare**

A cura della Dott.ssa Maria Rosa Luppino

Le controversie sulla sicurezza cardiovascolare dell'antidiabetico rosiglitazone sono emerse nel 2007, in seguito alla pubblicazione di una metanalisi condotta dagli stessi autori di questo lavoro (*Nissen SE, Wolski K. N Engl J Med 2007; 356: 2457-71*) che ha dimostrato un aumento significativo del rischio di infarto del miocardio (IM) e un incremento al limite della significatività della mortalità cardiovascolare (CV). Negli ultimi 3 anni, il dibattito su questo tema è proseguito e, recentemente, è tornato alla ribalta in seguito alla pubblicazione di un report da parte del Committee on Finance del Senato degli Stati Uniti che ha fornito ulteriori dettagli sulle analisi interne condotte dalla ditta produttrice di rosiglitazone, la GlaxoSmithKline (GSK), e dalla FDA.

Allo stato attuale, non sono disponibili ampi studi sul farmaco che siano giunti a conclusioni definitive sugli esiti CV, anche tenendo conto dei risultati pubblicati nel 2009 dello studio RECORD (*Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycemia in Diabetes; Home PD et al. Lancet 2009; 373: 2125-35*). Lo studio, in aperto e di non inferiorità, presentava dei limiti dovuti ad una bassa incidenza di eventi che hanno determinato una potenza statistica insufficiente a confermare o escludere un aumento del rischio di eventi cardiaci di tipo ischemico.

**L'antefatto**

- Nel 2003, l'Uppsala Drug Monitoring Group dell'Organizzazione Mondiale della Sanità ha inviato un alert alla GSK in merito all'inusuale ampia numerosità di report che correlavano il rosiglitazone ad insufficienza cardiaca congestizia e ad eventi cardiaci di tipo ischemico.
- Successivamente, la GSK ha condotto 2 metanalisi interne sui dati dei singoli pazienti sul rischio CV (la prima portata a termine nel 2005 e la seconda nel 2006), che sono state pubblicate, finalmente, nel 2008. Entrambe le analisi hanno mostrato un aumento significativo di ischemia miocardica. Queste analisi sono state sottoposte all'attenzione della FDA e inserite nel registro dei clinical trial della ditta, ma né la GSK né la FDA hanno emesso comunicati pubblici relativi a queste evidenze.
- Nel 2004, in seguito al patteggiamento in sede giudiziaria con lo Stato di New York, alla GSK è stato richiesto di pubblicare sul proprio sito web i risultati riportati nel suo registro dei clinical trial. La metanalisi di questi dati, oggetto della precedente pubblicazione (*Nissen SE, Wolski K. N Engl J Med 2007; 356: 2457-71*), aveva dimostrato un aumento, statisticamente significativo, del rischio di IM del 43% e un incremento della mortalità CV al limite della significatività. L'analisi più completa dei dati sui singoli pazienti è stata effettuata dalla FDA ed ha confermato un OR di 1,38 per gli eventi cardiaci ischemici (IC 95% 1,1-1,8; p=0,02).
- Nel 2007, l'Advisory Committee della FDA ha rilevato che l'uso del rosiglitazone aumenta il rischio di IM ma non ha raccomandato il ritiro del farmaco.
- Successivamente, l'algoritmo di consenso pubblicato congiuntamente dall'American Diabetes Association e dall'European Association for the Study of Diabetes ha raccomandato di non utilizzare più il rosiglitazone (*Nathan DM et al. Diabetes Care 2009; 32: 193-203*).

In questa sede viene presentato un aggiornamento della metanalisi pubblicata nel 2007, effettuato mediante una metodologia simile a quella dello studio originale ma anche tramite analisi alternative che hanno permesso di includere i trial che non riportavano eventi CV.

Per poter essere inclusi nella metanalisi, gli studi dovevano essere randomizzati con gruppo di confronto, presentare una durata simile dei trattamenti in ogni gruppo ed un'esposizione al farmaco >24 settimane.

L'identificazione degli studi potenzialmente eleggibili per la metanalisi ha richiesto lo screening del registro dei clinical trial della GSK, considerato completo perché utilizzato per un procedimento giudiziario, insieme ad una ricerca ulteriore degli studi mancanti su MEDLINE e sul sito web della FDA.

La metanalisi ha incluso 56 studi in totale condotti su 35.531 pazienti randomizzati a rosigitazione (n=19.509) e al controllo (farmaci diversi dal rosigitazione o placebo; n=16.022).

Dei 48 trial presenti nel registro della GSK, 35 non sono stati pubblicati in letteratura.

L'età media dei pazienti era di circa 57 anni, il 55% era di sesso maschile e l'80% di etnia caucasica. I valori medi di HbA<sub>1c</sub> al basale erano di 8,2% e le dosi di rosigitazione variavano da 2 a 8 mg/die; nella maggior parte degli studi la dose veniva titolata fino a raggiungere gli 8 mg/die.

### Outcome primari

Per i 41 trial che riportavano almeno 1 IM, l'OR per il rosigitazione rispetto ai gruppi di confronto era di 1,28 (IC 95% 1,02-1,63; p=0,04). Anche escludendo dall'analisi lo studio RECORD, i risultati erano simili, ma con un OR più elevato (1,39; 1,02-1,89; p=0,04).

Per gli studi con una durata inferiore a 12mesi, l'OR per l'IM era di 1,76 (0,93-3,33) mentre per i trial di durata maggiore di 12 mesi i valori corrispondenti erano di 1,22 (0,95-1,57).

Per i 26 studi che riportavano almeno 1 evento, l'OR per la mortalità CV per il rosigitazione rispetto ai comparator era di 1,03 (0,78-1,36; p=0,86). L'esclusione dello studio RECORD, comunque, determinava un importante impatto sui risultati: sui 25 trial che riportavano almeno 1 decesso CV, l'OR era di 1,46 (0,92-2,33; p=0,11).

Per gli studi con una durata inferiore a 12mesi, l'OR stimato per l'IM era di 2,32 (0,93-5,78) mentre per i trial di durata maggiore di 12 mesi i valori corrispondenti erano di 0,94 (0,70-1,27).

### Analisi alternative

Per consentire l'inclusione degli studi che non riportavano eventi CV, è stata effettuata un'analisi alternativa nella quale sono stati raggruppati gli studi di dimensioni inferiori. Ciò ha consentito di includere tutti e 56 gli studi che incontravano i criteri predefiniti.

I risultati di questa analisi erano simili a quelli riportati per gli outcome primari: per l'IM, includendo lo studio RECORD, l'OR era di 1,28 (1,01-1,62) e, escludendolo, di 1,38 (1,01-1,87).

Per quanto attiene alla mortalità CV, includendo lo studio RECORD, l'OR era di 0,99 (0,75-1,32) e, escludendolo, di 1,36 (0,84-2,21).

La stima del Number Needed to Harm di una terapia di 5 anni con rosigitazione relativamente ad IM è stata di 1 evento in più ogni 52 pazienti (assumendo un OR=1,28 dopo avere incluso lo studio RECORD) o di 1 evento in più ogni 37 pazienti (assumendo un OR=1,39 dopo avere escluso lo studio RECORD).

Undici anni dopo l'introduzione del rosigitazione nel panorama farmaceutico, la totalità degli studi clinici continua a dimostrare l'aumento del rischio di infarto del miocardio, ma non della mortalità CV o da tutte le cause.

Le evidenze attuali suggeriscono un rapporto beneficio/rischio di rosigitazione sfavorevole.

Gli autori del lavoro evidenziano che i risultati cui sono giunti sono coerenti con quelli delle precedenti metanalisi condotte dalla FDA e dalla GSK oltre che da ricercatori indipendenti che hanno dimostrato un aumento del rischio di infarto del miocardio nei pazienti trattati con rosigitazione (*Nissen SE, Wolski K. N Engl J Med 2007; 356: 2457-71. Cobitz A et al. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2008; 17: 769-81*).

La FDA, comunque, ha annunciato che durante questo mese di luglio avrà luogo un advisory committee meeting in cui sarà discusso il ritiro del rosigitazione.

I limiti della metanalisi, rilevati dagli stessi autori, sono attribuibili principalmente al non avere potuto accedere ai dati relativi ai singoli pazienti ma solo a quelli presentati in corso di procedimenti giudiziari a carico della ditta produttrice del farmaco che, successivamente, li ha resi disponibili sul suo sito web. Ciò ha precluso la possibilità di condurre un'analisi con un potere statistico maggiore.

Gli importanti punti di forza del lavoro, invece, consistono nella numerosità dei pazienti e degli studi inclusi nell'analisi, sostanzialmente più ampia di quella utilizzata per la precedente metanalisi completata nel 2007.

**Conflitto di interesse:** il primo autore ha ricevuto finanziamenti per la ricerca da diverse ditte farmaceutiche per le quali è stato anche consulente senza ricevere compensi.

**Parole chiave:** rosigitazione, rischio di infarto del miocardio/mortalità cardiovascolare, metanalisi.

#### Riferimento bibliografico

Nissen SE, Wolski K. Rosigitazione revisited. An updated meta-analysis of risk for myocardial infarction and cardiovascular mortality. Arch Intern Med 2010; doi:10.1001/archinternmed.2010.207.

### Rischio di infarto miocardico acuto, stroke, insufficienza cardiaca e morte in pazienti anziani beneficiari Medicare, trattati con rosigitazione o pioglitazione

A cura delle Dott.sse Sabrina Montagnani e Alessandra Pergola e del Dott. Marco Tuccori

Alcuni studi hanno suggerito che l'uso di rosigitazione possa essere associato ad un aumento del rischio di eventi cardiovascolari gravi in confronto ad altri trattamenti per il diabete di tipo 2.

Questo studio è stato realizzato per stabilire se rosigitazione aumenta il rischio di danno cardiovascolare grave rispetto a pioglitazione.

Lo studio, di tipo osservazionale retrospettivo, è stato condotto negli USA su una coorte di 227.571 beneficiari Medicare di età  $\geq 65$  anni, che avevano iniziato il trattamento con rosigitazione o pioglitazione nel contesto del piano di rimborso Medicare nel periodo luglio 2006-giugno 2009 e per i quali è disponibile un follow-up fino a 3 anni dall'inizio del trattamento con glitazoni.

Medicare è il più grande programma di assicurazione medica degli USA, che provvede alla copertura assicurativa di soggetti con età  $\geq 65$  anni e di soggetti  $< 65$  anni con patologie renali allo stadio finale o invalidi. I pazienti divengono automaticamente eleggibili per il modulo Medicare Part A, che copre le spese di ricovero ospedaliero, all'età di 65 anni, mentre la copertura assicurativa per i pazienti ambulatoriali (Medicare Part B) e per i farmaci che richiedono prescrizione (Medicare Part D) è a pagamento. I dati Medicare Part A e B sono disponibili in formato elettronico dagli anni '90 mentre i dati relativi a Medicare Part D sono disponibili da gennaio 2006.

Il database di Medicare contiene informazioni sulle caratteristiche demografiche e di arruolamento, sulle diagnosi, sulle procedure, sulla prescrizione di farmaci e sull'uso di dispositivi medici per ciascun beneficiario. Le richieste di prescrizione comprendono i giorni di copertura e le quantità dispensate ed è possibile identificare il nome e la quantità del farmaco utilizzando il *National Drug Code number*.

Questo studio ha utilizzato un disegno di *inception cohort* (coorte di partenza) di nuovi utilizzatori. I pazienti identificati sono stati quelli con almeno 6 mesi di arruolamento continuativo nel Medicare Part D e almeno 12 mesi di arruolamento nei Medicare Part A e B precedenti la data della loro prima prescrizione di un glitazone e con età  $\geq 65$  anni; i pazienti non ricoverati in ospedale, strutture

per lungodegenti o case di riposo hanno formato la coorte di partenza di rosigitazione e pioglitazione.

Durante l'anno precedente l'inizio del trattamento con glitazoni, sono stati registrati, per ciascun partecipante, dati sulla presenza di patologie cardiovascolari o cerebrovascolari, complicanze correlate al diabete, dislipidemie e altre patologie croniche. I dati sull'uso dei farmaci prescritti per il trattamento di patologie cardiovascolari, diabete e altre patologie croniche sono stati registrati nel semestre precedente l'inizio dello studio.

Gli endpoint dello studio comprendevano: infarto miocardico acuto, stroke e insufficienza cardiaca codificati tramite l'*International classification of diseases, Ninth Revision (ICD-9)* come diagnosi di dimissione ospedaliera e la mortalità per tutte le cause.

È stato calcolato inoltre il tempo per l'insorgenza dei singoli endpoint e il tempo per l'insorgenza di un endpoint aggregato comprendente tutti gli eventi definiti come endpoint.

I nuovi utilizzatori di rosigitazione e pioglitazione sono stati sottoposti a follow-up dall'inizio del trattamento fino a: insorgenza di uno degli endpoint previsti, sospensione del glitazone per più di 7 giorni, prescrizione di un glitazone differente, ospedalizzazione per cause diverse dagli endpoint o conclusione dello studio.

Durante il periodo di studio, 227.571 pazienti hanno iniziato la terapia con glitazoni (rosigitazione, n=67,593; pioglitazione n=159.978). L'età media è stata di 74,4 anni in entrambi le coorti, con una media di follow-up di 105 giorni.

Sono stati osservati 8.667 endpoint : 1.746 casi di infarto miocardico acuto (523 con rosigitazione e 1.223 con pioglitazione; 21,7% fatali), 1.052 casi di stroke (363 con rosigitazione e con 689 pioglitazione; 7,3% fatali), 3.307 ricoveri per insufficienza cardiaca (1.125 con rosigitazione e 2.182 con pioglitazione; 2,6% fatali) e 2.562 decessi per tutte le cause (814 con rosigitazione e 1,748 con pioglitazione).

L'HR aggiustato (HRa) per rosigitazione rispetto a pioglitazione è risultato pari a 1,06 (IC 95% 0,96-1,18) per l'infarto miocardico acuto; 1,27 (1,12-1,45) per lo stroke; 1,25 (1,16-1,34) per l'insufficienza cardiaca; 1,14 (1,05-1,24) per la morte da tutte le cause e 1,18 (1,12-1,23) per l'endpoint aggregato comprendente infarto miocardico acuto, stroke, insufficienza cardiaca o morte da tutte le cause.

Il rischio attribuibile per l'endpoint aggregato è stato di 1,68 (1,27-2,08) eventi in eccesso per 100 anni-persona per rosigitazione rispetto a pioglitazione.

Il corrispondente Number Needed to Harm è stato di 60 (48-79) soggetti trattati per un anno.

La curva di incidenza cumulativa di Kaplan-Meier non ha mostrato differenze nel rischio di infarto miocardico acuto fra rosigitazione e pioglitazione ( $p=0,18$ ), ma un'evidenza di aumento del rischio di stroke, insufficienza cardiaca, morte e di tutti gli eventi dell'endpoint aggregato con rosigitazione rispetto a pioglitazione ( $p<0,001$ ).

In una popolazione con più di 227.000 pazienti di età  $\geq 65$  anni che hanno iniziato il trattamento con glitazoni, è stato osservato che, rispetto a pioglitazione, rosigitazione si associa ad un aumento del rischio di stroke, insufficienza cardiaca e morte ed a un aumento del rischio di un endpoint composito costituito da infarto miocardico acuto, stroke, insufficienza cardiaca o morte.

Tra i limiti dello studio è possibile sottolineare la natura osservazionale che, rispetto ad un RCT, lo rende soggetto a bias derivanti da fattori di confondimento. Per ovviare a questo, gli autori hanno raccolto dati relativi ad un'ampia serie di variabili note o sospette per essere associate agli esiti dello studio, oltre a molte variabili associate allo stato di salute generale.

Un altro limite è la possibilità di classificazioni errate dell'esposizione o degli esiti che spesso agiscono riducendo la potenza dell'associazione.

Infine, poiché i dati sulle prescrizioni di farmaci provenienti da Medicare Part D non sono stati usati estensivamente per valutazioni comparative di sicurezza, dovrebbero essere considerati possibili problemi correlati alla qualità dei dati.

I limiti sono stati sottolineati anche nell'editoriale di accompagnamento, che richiama l'attenzione su alcuni punti:

- 1) i risultati sono supportati da una plausibilità biologica. In confronto a pioglitazone, rosiglitazone mostra risultati meno favorevoli sulla lipidemia ed è anche un agonista PPAR- $\gamma$  più potente, di conseguenza il fatto che rosiglitazone possa aumentare il rischio di eventi avversi rispetto a pioglitazone non è inverosimile;
- 2) il riscontro di un aumento del rischio di insufficienza cardiaca e morte nei pazienti trattati con rosiglitazone è coerente con studi simili effettuati su altre popolazioni. Nessuno studio, al momento, ha dimostrato che rosiglitazone possa risultare più sicuro di pioglitazone;
- 3) rosiglitazone e pioglitazone non mostrano differenze per quanto riguarda il rischio di infarto miocardico, come già osservato precedentemente. Il significato di questo risultato apparentemente inatteso può non essere colto facilmente. Se i pazienti che ricevono rosiglitazone fossero sistematicamente più "malati", ricevessero cure inadeguate o fossero destinati per altri motivi ad esiti peggiori rispetto ai trattati con pioglitazone, il rischio di infarto del miocardio risulterebbe superiore per rosiglitazone. Il fatto che il rischio di infarto sia simile per i due farmaci tende ad escludere la possibilità che bias e fattori di confondimento possano aver guidato i risultati dello studio.

Le crescenti preoccupazioni circa l'impiego di rosiglitazone rendono difficile avanzare argomentazioni convincenti sul perché un paziente dovrebbe voler assumere un farmaco o un medico dovrebbe scegliere di prescriberlo quando esiste una alternativa possibilmente più sicura.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato dall'ufficio dell'Assistant Secretary for Planning and Evaluation (ASPE), dai centri per i servizi di Medicare e Medicaid (CMS) e dall'FDA. Gli autori non hanno dichiarato conflitti di interesse.

**Parole chiave:** rosiglitazone, pioglitazone, eventi cardiovascolari gravi, studio osservazionale.

#### **Riferimenti bibliografici**

Graham DJ et al. Risk of acute myocardial infarction, stroke, heart failure, and death in elderly Medicare patients treated with rosiglitazone or pioglitazone. JAMA 2010; doi:10.1001/jama.2010.920.  
Juurlink DN. Rosiglitazone and the case for safety over certainty. JAMA 2010; doi:10.1001/jama.2010.954.

### **Effetto del trattamento intensivo dell'iperglicemia su esiti microvascolari nel diabete mellito di tipo 2: un'analisi dello studio ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)**

A cura delle Dr.sse Francesca Bedussi e Sandra Sigala

L'iperglicemia si associa ad un aumento del rischio di complicanze cardiovascolari in pazienti con diabete mellito di tipo 2.

Il braccio sul controllo glicemico dello studio ACCORD, un RCT di fase III, multicentrico, randomizzato in aperto, a gruppi paralleli, ha valutato gli effetti su eventi cardiovascolari di un trattamento ipoglicemizzante intensivo rispetto ad una terapia standard in pazienti con diabete mellito di tipo 2.

Il braccio sottoposto a trattamento intensivo è stato tuttavia interrotto nel febbraio 2008 (*SIF-Farmaci in Evidenza n. 8 del 15-02-2008; SIF-Farmaci in Evidenza n. 17 del 01-07-2008*), dopo un follow-up mediano di 3,7 anni, a causa dell'aumento di mortalità per tutte le cause ed i pazienti sono stati quindi riassegnati al gruppo con terapia ipoglicemizzante standard.

Nel presente studio si riportano i risultati di un'analisi relativa agli esiti microvascolari successivi al momento del passaggio dal trattamento intensivo al trattamento standard e al termine del trial.

I criteri di inclusione nello studio ACCORD sono stati: diabete mellito di tipo 2, HbA<sub>1c</sub>  $\geq 7,5\%$ , età 40-79 anni in caso di anamnesi positiva per accidenti cardiovascolari o 55-79 anni in caso di aterosclerosi significativa, albuminuria, ipertrofia ventricolare sinistra o presenza di almeno due fattori di rischio cardiovascolari (dislipidemia, ipertensione arteriosa, abitudine al fumo, obesità).

I criteri di esclusione sono stati: anamnesi positiva per frequenti o gravi episodi ipoglicemici; scarsa compliance nel monitoraggio della glicemia a domicilio o nell'autosomministrazione di insulina; body mass index (BMI)  $>45 \text{ kg/m}^2$ ; creatininemia  $>132,6 \text{ }\mu\text{mol/l}$ ; altre gravi patologie concomitanti.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere un trattamento ipoglicemizzante intensivo (HbA<sub>1c</sub> target  $\leq 6\%$ ) o un trattamento standard (HbA<sub>1c</sub> target 7-7,9%). I pazienti sono stati ulteriormente randomizzati a ricevere una terapia antipertensiva standard (pressione arteriosa sistolica, PAS, target  $<140 \text{ mmHg}$ ) o intensiva (PAS target  $<120 \text{ mmHg}$ ) ed una terapia ipolipidemizzante (simvastatina + fenofibrato o placebo) (*SIF-Farmaci in Evidenza n. 55 del 01-04-2010*).

L'endpoint composito primario era dato da sviluppo di insufficienza renale (dialisi o malattia renale allo stadio finale, trapianto di rene, creatininemia  $>291,72 \text{ }\mu\text{mol/l}$ ), fotocoagulazione retinica o vitrectomia per il trattamento della retinopatia.

L'endpoint composito secondario era rappresentato da un punteggio  $>2$  al Michigan Neuropathy Screening Instrument score (per la valutazione della neuropatia diabetica) o dall'endpoint primario.

Sono stati reclutati 10.251 pazienti, di cui 5.128 randomizzati a ricevere un trattamento ipoglicemizzante intensivo e 5.123 un trattamento standard. I pazienti avevano un'età mediana di 62 anni (IQR 57-67) e la diagnosi di diabete di tipo 2 risaliva mediamente a 10 anni prima.

Al momento del passaggio dal trattamento intensivo a quello standard, i livelli di HbA<sub>1c</sub> erano significativamente inferiori nel gruppo in trattamento intensivo (6,3%, IQR 5,9-7,0%) rispetto al gruppo in trattamento standard (7,6%, IQR 7,0-8,2%,  $p<0,0001$ ) e la differenza è stata mantenuta fino al termine dello studio.

I valori pressori erano significativamente ridotti rispetto al basale in entrambi i gruppi al momento della modifica del trattamento, rimanendo tali fino al termine dello studio.

Rispetto al trattamento standard, la concentrazione di HDL era leggermente più elevata nel gruppo sottoposto a trattamento intensivo, mentre quella di trigliceridi era più bassa, sia al momento della modifica terapeutica che al termine dello studio.

Il gruppo in trattamento intensivo ha presentato un BMI maggiore rispetto al gruppo in trattamento standard ed anche questa differenza è stata mantenuta fino al termine dello studio ( $p<0,0001$ ).

La creatininemia non differiva in maniera significativa tra i 2 gruppi, ma il rapporto albumina/creatinina era più basso nel gruppo sottoposto a trattamento intensivo.

Al momento della modifica del trattamento, l'endpoint composito primario era stato registrato in 443 dei pazienti in trattamento intensivo versus i 444 del gruppo in trattamento standard (HR 1,00; IC 95% 0,88-1,14;  $p=1,00$ ); l'endpoint composito secondario era stato riscontrato in 1.591 dei pazienti in trattamento intensivo ed in 1.659 di quelli sottoposti a terapia standard (HR 0,96; 0,89-1,02;  $p=0,19$ ). Risultati simili sono stati ottenuti alla fine dello studio (endpoint primario: HR 0,95; 0,85-1,07,  $p=0,42$ ; endpoint secondario: HR 0,95; 0,89-1,01,  $p=0,12$ ).

Il trattamento ipoglicemizzante intensivo non ha ridotto il rischio di sviluppare complicanze microvascolari secondarie in fase avanzata di malattia, ma ha ritardato l'insorgenza di albuminuria, neuropatia ed alcune complicanze oculari.

I benefici associati ad un trattamento ipoglicemizzante intensivo dovrebbero essere adeguatamente soppesati con i rischi (più alta mortalità totale e cardiovascolare, aumento di peso, ipoglicemia grave in pazienti ad alto rischio cardiovascolare).

Lo studio presenta alcuni limiti: 1) i ricercatori erano a conoscenza delle strategie di trattamento e degli esiti; 2) il follow-up potrebbe essere stato troppo breve per valutare gli effetti del trattamento su alcuni endpoint; 3) non tutti i metodi di misura degli esiti erano accurati.

I limiti sono sottolineati anche da un commento allo studio in cui, oltre a rilevare la presenza di un rischio triplo di ipoglicemia grave associato al trattamento intensivo, la durata ed il potere statistico dell'ACCORD sono stati giudicati insufficienti ad osservare un effetto protettivo in merito ad importanti endpoint microvascolari.

In conclusione, è necessario perseguire con cautela una strategia terapeutica intensiva nella prevenzione delle complicanze microvascolari in pazienti con diabete mellito di tipo 2, considerando che un target di  $HbA_{1c} \leq 6,0\%$  sembra essere imprudente, e dovrebbe essere effettuata una valutazione a lungo termine dei benefici e dei rischi di questo approccio mediante il monitoraggio dei partecipanti allo studio ACCORD.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato da US National Institutes of Health; National Heart, Lung, and Blood Institute; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; National Institute on Aging; National Eye Institute; Centers for Disease Control and Prevention e General Clinical Research Centers.

Gli autori dell'articolo e del commento hanno ricevuto finanziamenti da diverse ditte farmaceutiche.

**Parole chiave:** iperglicemia, diabete di tipo 2, esiti microvascolari, RCT.

#### Riferimenti bibliografici

Ismail-Beigi F et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet*. 2010; DOI:10.1016/S0140-6736(10)60576-4.  
Klein R. Intensive treatment of hyperglycaemia: ACCORD. *Lancet*. 2010; DOI:10.1016/S0140-6736(10)61028-8.

### Effetto di terapie mediche sulla progressione della retinopatia nel diabete di tipo 2: lo studio ACCORD Eye

A cura del Dott. Francesco Salvo

Lo studio ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) è un RCT che ha valutato gli effetti di specifiche strategie per il controllo di glicemia, lipidemia e pressione arteriosa su eventi cardiovascolari in pazienti con diabete di tipo 2 con malattia cardiovascolare accertata o fattori di rischio cardiovascolare noti (*SIF-Farmaci in Evidenza n. 8 del 15-02-2008; SIF-Farmaci in Evidenza n. 17 del 01-07-2008; SIF-Farmaci in Evidenza n. 55 del 01-04-2010*).

Lo studio ACCORD ha permesso di valutare in un sottogruppo di pazienti (*ACCORD Eye study*) l'effetto di queste strategie terapeutiche sulla progressione della retinopatia diabetica, una complicanza microvascolare del diabete ed una delle principali cause di cecità negli Stati Uniti.



Nell'ambito dello studio ACCORD, sono stati esclusi i pazienti che al basale avevano un'anamnesi positiva per retinopatia diabetica proliferativa trattata con fotocoagulazione laser o vitrectomia. L'ACCORD Eye ha previsto l'esecuzione, al basale e dopo 4 anni di follow-up, di 2 esami oftalmologici accurati con fotografia stereoscopica di 7 campi del fundus.

L'outcome composito primario dello studio è stata la progressione della retinopatia diabetica di almeno 3 step sulla ETDRS Severity Scale o lo sviluppo di retinopatia diabetica proliferativa esitata in una terapia fotocoagulativa o in una vitrectomia.

Dei 3.472 pazienti eleggibili per l'ACCORD Eye, 2.856 (82,3%) hanno completato i 4 anni di follow-up e sono stati considerati per questa analisi.

Al termine del periodo di follow-up, l'outcome primario è stato riscontrato in 253 pazienti.

#### Trattamento ipoglicemizzante standard verso intensivo

Dopo 4 anni, su 2.856 pazienti appartenenti al braccio sul controllo glicemico e arruolati nell'ACCORD Eye, il 7,3% dei pazienti sottoposti a trattamento intensivo ha riportato una progressione della retinopatia diabetica rispetto al 10,4% dei pazienti in trattamento standard (Adjusted Odds Ratio, AOR 0,67; IC 95% 0,51-0,87; p=0,003).

Il tasso di perdita moderata del visus è stato del 16,3% nel gruppo in trattamento intensivo, rispetto al 16,7% del gruppo in trattamento standard (AOR 0,95; 0,80-1,13; p=0,56).

#### Fenofibrato verso placebo

Dopo 4 anni, su 1.593 pazienti appartenenti all'ACCORD Lipid ed arruolati nell'ACCORD Eye, il 6,5% dei pazienti trattati con fenofibrato ha riportato una progressione della retinopatia diabetica rispetto al 10,2% dei trattati con placebo (AOR 0,60; 0,42-0,87; p=0,006).

Il tasso di perdita moderata del visus è stato del 16,0% nel gruppo trattato con fenofibrato rispetto al 15,2% del gruppo trattato con placebo (AOR 1,04; 0,83-1,32; p=0,73).

#### Terapia antipertensiva: standard verso intensiva

Dopo 4 anni, su 1.263 pazienti appartenenti all'ACCORD Blood Pressure ed arruolati nell'ACCORD Eye, il 10,4% dei pazienti sottoposti a trattamento intensivo ha riportato una progressione della retinopatia diabetica rispetto all'8,8% dei pazienti sottoposti a trattamento standard (AOR 1,23; 0,84-1,79; p=0,29).

Il tasso di perdita moderata del visus è stato del 19,4% nel gruppo sottoposto a trattamento intensivo rispetto al 15,8% del gruppo sottoposto a trattamento standard (AOR 1,27; 0,99-1,62; p=0,06).

Secondo lo studio ACCORD Eye:

1. un trattamento intensivo della glicemia riduce il rischio di progressione della retinopatia diabetica, ma non quello di perdita moderata della visus. Tuttavia, si ricorda che il braccio sottoposto a monitoraggio intensivo è stato interrotto precocemente in quanto sia il tasso di ipoglicemia (10,5% vs 3,5%, p=0,001) che la mortalità totale (5,0% vs 4,0%) erano più alti rispetto al braccio sottoposto a trattamento standard;
2. fenofibrato (in associazione a simvastatina) ha un effetto benefico sulla progressione della retinopatia diabetica, come evidenziato da studi precedenti;
3. non è stato dimostrato un effetto significativo sulla progressione della retinopatia diabetica da parte di un più intenso controllo della pressione rispetto ad un trattamento standard. Secondo gli autori, la motivazione più plausibile è data dalla piccola differenza dei valori pressori riscontrata tra i due gruppi (5,6 mmHg).

Secondo l'ACCORD Eye, un controllo intensivo della glicemia e della dislipidemia, ma non della pressione arteriosa, riduce la percentuale di progressione della retinopatia diabetica.

Da considerare, tuttavia, i limiti dello studio: 1) la raccolta dei dati sulla retinopatia si basa sulla fotografia del fundus effettuata solo in 2 occasioni; 2) dopo 4 anni, lo status della retinopatia non è stato valutato in una percentuale considerevole della popolazione originale dell'ACCORD Eye

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato da National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Eye Institute, the National Institute on Aging, Centers for Disease Control and Prevention e General Clinical Research Centers.

Diverse industrie farmaceutiche hanno supportato lo studio tramite la fornitura di farmaci ed apparecchiature. Alcuni autori dichiarano di aver ricevuto grant da diverse ditte farmaceutiche.

**Parole chiave:** retinopatia diabetica, trattamento intensivo, RCT.

#### Riferimento bibliografico

The ACCORD Study Group and ACCORD Eye Study Group. Effects of Medical Therapies on Retinopathy Progression in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2010; doi: 10.1056/NEJMoa1001288.

### **Efficacia e sicurezza di exenatide una volta a settimana rispetto a sitagliptin o pioglitazone in aggiunta a metformina nel trattamento del diabete di tipo 2: lo studio DURATION-2 (Diabetes therapy Utilization: Researching changes in A1c, weight and other factors Through Intervention with exenatide ONce weekly)**

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

La metformina è considerata il caposaldo della terapia antidiabetica a cui associare, se necessario, terapie aggiuntive, tra cui gli agonisti del recettore del glucagone-like peptide 1 (GLP-1) e gli inibitori della dipeptidil-peptidasi-4 (DPP-4) che, oltre a fornire un migliore controllo glicemico, potrebbero influenzare positivamente gli squilibri metabolici associati al diabete di tipo 2, quali obesità, ipertensione e iperlipidemie.

Lo studio DURATION-2 ha effettuato un confronto diretto, relativamente al profilo di efficacia/sicurezza/tollerabilità, di 3 terapie raccomandate in pazienti con diabete non sufficientemente controllato con metformina: exenatide (agonista del recettore del GLP-1) in singola somministrazione settimanale, sitagliptin (inibitore della DPP-4) alla massima dose approvata e pioglitazone (glitazone).

DURATION-2 è un RCT di superiorità, in doppio cieco e doppio mascherato, multicentrico, condotto nel 2008 su pazienti di entrambi i sessi che rispondevano ai seguenti criteri di inclusione:  $\geq 18$  anni, affetti solo da diabete di tipo 2 trattato con metformina a dosaggio stabile da almeno 2 mesi prima dello screening, con un livello di emoglobina glicata ( $HbA_{1c}$ ) compreso tra 7,1 e 11% e BMI compreso tra 25 e 45  $kg/m^2$ . Le donne in gravidanza sono state escluse dallo studio.

Tutti i pazienti, per un periodo di 26 settimane, sono stati randomizzati a ricevere, in aggiunta alla metformina, uno dei seguenti trattamenti: exenatide (2 mg in singola dose settimanale per via sottocutanea) + placebo (monodose giornaliera per os) (n =170); sitagliptin (100 mg/die per os) + placebo (monodose settimanale per via sottocutanea) (n =172); pioglitazone (45 mg/die per os) + placebo (monodose settimanale per via sottocutanea) (n =172).

L'endpoint primario era rappresentato dalla variazione della concentrazione di  $HbA_{1c}$  dal basale alla 26esima settimana.

Gli endpoint pre-specificati comprendevano: percentuale di pazienti che raggiungevano il target di  $HbA_{1c} \leq 6,5\%$  o  $\leq 7,0\%$ , glicemia a digiuno (target  $\leq 7$  mmol/l), automonitoraggio del profilo glicemico a 6 punti, peso corporeo, profilo lipidico e insulinico a digiuno, pressione arteriosa,

markers cardiovascolari, test di valutazione della qualità della vita (Impact of Weight on Quality of Life Questionnaire-Lite, IWQOL), del profilo psicologico (Psychological General Well-being, PGWB, index), della soddisfazione per il trattamento (Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire, DTSQ, e EuroQol-5 dimensions, EQ-5D), sicurezza e tollerabilità.

L'analisi intention-to-treat ha incluso tutti i pazienti che hanno ricevuto almeno una dose di trattamento durante il periodo di studio: 160 nel gruppo trattato con exenatide, 166 in quello con sitagliptin e 165 in quello con pioglitazone.

Al basale, le caratteristiche della popolazione in studio erano distribuite uniformemente tra i diversi gruppi: la concentrazione media di HbA<sub>1c</sub> era 8,5% (DS 1,1), la glicemia a digiuno era 9,1mmol/l (DS 2,6) e il peso corporeo pari a 88 kg (DS 20,1). L'interruzione del trattamento (soprattutto per ritiro del consenso) si è verificata in minor misura nel gruppo randomizzato a sitagliptin (13%) rispetto ad exenatide (21%,  $p=0,0784$ ) o pioglitazone (21%).

Dopo 26 settimane, il trattamento con exenatide ha comportato una riduzione significativa dell'1,5% di HbA<sub>1c</sub> (IC 95% da -1,7 a -1,4) maggiore rispetto ai pazienti trattati con sitagliptin (-0,9%; da -1,1 a -0,7) o con pioglitazone (-1,2%; da -1,4 a -1,0). La differenza tra i trattamenti è risultata a favore di exenatide sia rispetto a sitagliptin (-0,6%; da -0,9 a -0,4;  $p<0,0001$ ), sia rispetto a pioglitazone (-0,3%; da -0,6 a -0,1;  $p=0,0165$ ).

Tutti i trattamenti sono risultati efficaci nella riduzione della glicemia a digiuno; tuttavia, il gruppo trattato con exenatide ha mostrato una riduzione significativamente maggiore rispetto a sitagliptin (-0,9 mmol/l; da -0,3 a -1,4;  $p$  aggiustato=0,0038), ma non rispetto a pioglitazone (-0,2 mmol/l; da -0,8 a 0,3;  $p$  aggiustato=0,3729). Il 60% dei pazienti trattati con exenatide ha raggiunto il target di HbA<sub>1c</sub>  $\leq 7$  mmol/l, rispetto al 35% dei trattati con sitagliptin ( $p$  aggiustato $<0,0001$ ) ed al 52% dei trattati con pioglitazone ( $p$  aggiustato=0,1024).

L'efficacia del trattamento con exenatide è risultata altrettanto significativamente apprezzabile rispetto agli altri due trattamenti sul controllo dell'insulina a digiuno (aumento di 3,2  $\mu$ UI/ml rispetto a sitagliptin [0,6-5,8;  $p=0,0161$ ] e di 7,5 $\mu$ UI/ml rispetto a pioglitazone [4,9-10,1;  $p<0,0001$ ]).

In tutte le valutazioni del profilo glicemico mediante automonitoraggio, le riduzioni registrate a 26 settimane sono risultate significativamente maggiori con exenatide rispetto a sitagliptin, ma non rispetto a pioglitazone.

I pazienti randomizzati ad exenatide hanno perso in media 2,3 kg (da -2,9 a -1,7) rispetto a 0,8 kg (da -1,4 a -0,1) dei trattati con sitagliptin (differenza -1,5 kg; da -2,4 a -0,7;  $p$  aggiustato=0,0002); i pazienti randomizzati a pioglitazone, invece, hanno acquistato in media 2,8 kg (2,2-3,4; differenza -5,1; da -5,9 a -4,3;  $p$  aggiustato $<0,0001$ ).

Dopo 26 settimane, mentre le variazioni della pressione diastolica tra i 3 gruppi non erano significative, la riduzione della pressione sistolica era significativamente maggiore con exenatide rispetto a sitagliptin in tutti i pazienti (differenza -4 mmHg, da -6 a -1) ed in quelli con sistolica alterata al basale (-6 mmHg, da -11 a -2), la differenza tra exenatide e pioglitazone non è risultata significativa in nessun dei 2 sottogruppi.

I livelli di colesterolo HDL sono stati influenzati positivamente da tutti i trattamenti, con un miglioramento significativamente maggiore con pioglitazone rispetto ad exenatide (differenza 0,11 mmol/l; 0,07-0,15;  $p<0,0001$ )

Tutti i trattamenti hanno determinato un miglioramento significativo della proteina C reattiva, dell'adiponectina e del punteggio dei test PGWB e DTSQ; un miglioramento statisticamente significativo è stata registrato nello score di IWQOL con exenatide e sitagliptin, ma non con pioglitazone.

Sotto il profilo della sicurezza, exenatide e sitagliptin sono stati i farmaci più frequentemente associati a nausea (24% e 10%, rispettivamente) e a diarrea (18% e 10%, rispettivamente), mentre pioglitazone è stato più frequentemente associato a infezioni delle vie respiratorie superiori (10%) ed edema periferico (8%). Non si sono verificati episodi di ipoglicemia severa.

Exenatide in singola dose settimanale dovrebbe essere considerata come terapia aggiuntiva alla metformina per migliorare il controllo glicemico e il peso corporeo nei pazienti con diabete di tipo 2, in cui il rischio di ipoglicemia deve essere mantenuto al minimo.

I limiti di questo studio sono correlati essenzialmente a due motivi: 1) non sono state confrontate altre classi di farmaci come possibili terapie aggiuntive alla metformina, quali insulina basale e sulfaniluree; 2) non sono stati valutati outcome a lungo termine come mortalità e rischio cardiovascolare.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato sponsorizzato dalla Amylin Pharmaceutical e dalla Eli Lilly. Gli autori hanno ricevuto grant da diverse industrie farmaceutiche.

**Parole chiave:** exenatide, sitagliptin, pioglitazone, diabete di tipo 2, RCT.

#### Riferimento bibliografico

Bergental RM et al. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): a randomised trial. Lancet 2010. DOI:10.1016/S0140-6736(10)60590-9.

### Exenatide una volta a settimana rispetto ad insulina glargine in pazienti con diabete di tipo 2: lo studio DURATION-3 (*Diabetes therapy Utilization: Researching changes in A1c, weight and other factors Through Intervention with exenatide ONce weekly*)

A cura delle Dott.ssa Ilaria Campesi

La gestione del diabete dovrebbe prevedere dei trattamenti convenienti, in grado di controllare sia la glicemia a digiuno che post-prandiale, ridurre il rischio di ipoglicemia ed evitare effetti avversi controproducenti, come l'aumento di peso.

Gli agonisti del recettore del Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1) sembrano avere il potenziale per ottenere questi risultati.

È stata sviluppata una formulazione di exenatide, capostipite degli agonisti del recettore di GLP-1, da somministrare una volta a settimana, con l'obiettivo di un controllo glicemico costante associato ad una posologia conveniente.

L'obiettivo del presente studio è stato quello di verificare l'ipotesi che il miglioramento dei livelli di HbA<sub>1c</sub> realizzato con l'assunzione di exenatide una volta a settimana fosse superiore a quello conseguito con insulina glargine, trattamento standard di seconda linea previsto per i pazienti che non rispondono agli antidiabetici orali.

Il DURATION-3 è un RCT di fase III randomizzato in aperto, a gruppi paralleli, multicentrico, della durata di 26 settimane.

Sono stati considerati eleggibili pazienti con diabete di tipo 2,  $\geq 18$  anni, con un controllo glicemico subottimale nonostante l'uso delle dosi massime tollerate di metformina o metformina+sulfanilurea per  $\geq 3$  mesi.

I criteri di inclusione allo screening erano: concentrazione di HbA<sub>1c</sub> 7,1-11,0%; body mass index 25-45 kg/m<sup>2</sup> e peso corporeo stabile da almeno 3 mesi, trattamento con una dose stabile di metformina  $\geq$ 1500 mg/die da almeno 8 settimane.

I criteri di esclusione allo screening erano: >3 episodi di ipoglicemia maggiore nei 6 mesi precedenti, trattamento con glucocorticoidi sistemici nelle 4 settimane precedenti, trattamento per più di 2 settimane con insulina, glitazoni, inibitori della  $\alpha$ -glucosidasi, meglitinidi, exenatide somministrata due volte al giorno, inibitori della dipeptidil peptidasi-4 o pramlintide acetato nei 3 mesi precedenti, assunzione di farmaci dimagranti nei 3 mesi precedenti e per tutta la durata dello studio.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere exenatide (2 mg in singola dose settimanale per via sottocutanea) o insulina glargine (monosomministrazione giornaliera, dose iniziale 10 UI/die, aggiustata fino al raggiungimento di un target glicemico di 4,0-5,5 mmol/l), in aggiunta alla terapia con metformina o metformina+sulfanilurea.

L'endpoint primario era la modifica di HbA<sub>1c</sub> alla 26esima settimana rispetto al basale.

Gli endpoint secondari erano: percentuale di pazienti che avevano raggiunto il target di HbA<sub>1c</sub> (<7,0% e <6,5%), glicemia a digiuno, automonitoraggio della glicemia, peso corporeo, lipidemia a digiuno, rapporto urinario albumina/creatinina, proteina C-reattiva, valutazione della funzionalità delle  $\beta$ -cellule e della sensibilità all'insulina, alanina aminotransaminasi e 1,5-anidroglicitolo (marker a breve termine del controllo glicemico).

Endpoint di sicurezza erano: eventi avversi, valutazioni di laboratorio, segni vitali ed ipoglicemia.

Sono stati randomizzati al trattamento 456 pazienti (233 trattati con exenatide e 223 con insulina glargine), inseriti nell'analisi intention-to-treat.

I partecipanti che avevano ricevuto almeno una dose del farmaco in studio e per i quali erano disponibili la misurazione di HbA<sub>1c</sub> basale ed almeno una post-basale sono stati inclusi nell'analisi di efficacia primaria.

Dopo 8 settimane, la riduzione della concentrazione media di HbA<sub>1c</sub> era significativamente maggiore con exenatide rispetto ad insulina glargine (p=0,0003); alla 26esima settimana la variazione di HbA<sub>1c</sub> era pari a -1,5% nel gruppo trattato con exenatide versus -1,3 del gruppo trattato con insulina glargine (differenza -0,16%; SE 0,07; IC 95% da -0,29 a -0,03; p=0,017).

Rispetto ad insulina glargine, un maggior numero di pazienti trattati con exenatide ha raggiunto valori di HbA<sub>1c</sub> <7,0% (48% versus 60%; p=0,010) e <6,5% (23% versus 35%; p=0,004).

Exenatide è stata associata ad una progressiva diminuzione di peso corporeo, mentre l'insulina glargine ad un progressivo aumento. La variazione media del peso corporeo alla 26esima settimana rispetto al basale è stata di -2,6 kg per i pazienti assegnati al gruppo exenatide e 1,4 kg per i trattati con insulina glargine (differenza -4,0 kg; da -4,6 a -3,5; p<0,0001).

I valori medi di glicemia a digiuno sono risultati ridotti in entrambi i gruppi, ma in misura maggiore con insulina glargine (differenza 0,6 mmol/l; 0,2-1,0; p=0,001).

Nel gruppo assegnato ad exenatide, il 48% dei pazienti ha ricevuto farmaci ipolipidemizzanti, il 71% antipertensivi ed il 37% farmaci per il controllo della frequenza cardiaca versus, rispettivamente, il 51%, il 73% ed il 40% del gruppo randomizzato ad insulina glargine.

Il 5% (n=12) dei pazienti assegnati a exenatide e l'1% (n=2) dei trattati con insulina glargine hanno interrotto lo studio a causa di eventi avversi (p=0,012). Eventi gastrointestinali (lievi-moderati), come nausea e diarrea, sono stati gli effetti avversi più frequentemente riportati nei trattati con exenatide, mentre rinofaringite e cefalea erano più comuni con insulina glargine. Nessun evento avverso serio è stato segnalato da più di un paziente, ad eccezione del dolore toracico (n=2) e non è stato registrato nessun decesso.

Sono state riscontrate variazioni nelle concentrazioni degli enzimi pancreatici ed alcuni pazienti hanno avuto un aumento >3 volte il limite superiore del range di normalità al basale (2 con

exenatide e 3 con insulina glargine) ed all'endpoint (5 con exenatide, nessuno con insulina glargine). Queste alterazioni sono state asintomatiche, ad eccezione di un paziente trattato con exenatide a cui è stata fatta diagnosi di pancreatite edematosa.

Episodi di ipoglicemia minore sono stati segnalati nell'8% dei trattati con exenatide versus il 26% dei trattati con insulina glargine.

La monosomministrazione settimanale di exenatide ha determinato una maggiore riduzione di HbA<sub>1c</sub> dopo 26 settimane di trattamento rispetto ad insulina glargine e si è associata ad una progressiva riduzione del peso corporeo.

L'interpretazione e la generalizzazione dei risultati di questo studio non deve prescindere dalla valutazione dei suoi limiti: 1) campione prevalentemente di razza caucasica, 2) maggior percentuale di interruzioni a causa di eventi avversi (comprese le reazioni nel sito di iniezione) nel gruppo trattato con exenatide, 3) disegno in aperto (mantenuto nella continuazione dello studio).

Nel commento al presente lavoro, si sottolinea l'importanza di caratterizzare meglio la sicurezza cardiovascolare di exenatide e di monitorare gli effetti degli analoghi di GLP-1 su cellule pancreatiche e tiroidee, funzionalità renale e sistema immunitario.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato sponsorizzato dalla Amylin Pharmaceutical e dalla Eli Lilly and Company. Alcuni autori dell'articolo sono dipendenti di ditte farmaceutiche, mentre altri autori dell'articolo ed un autore del commento hanno ricevuto grant da diverse industrie farmaceutiche.

**Parole chiave:** exenatide, insulina glargine, diabete di tipo 2, RCT

#### Riferimenti bibliografici

Diamant M et al. Once weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes (DURATION-3): an open-label randomised trial. *Lancet* 2010; 375: 2234-43.

Anoop Misra, Shashank Joshi. Longacting exenatide in diabetes: DURATION-3. *Lancet* 2010; 375: 2198-9.

### Risk Management Plan: sono strumenti utili per migliorare la sicurezza dei farmaci?

A cura della Dott.ssa Paola Cutroneo

La normativa europea, entrata in vigore nel 2005, prevede che le Agenzie Regolatorie possano richiedere alle industrie farmaceutiche la presentazione, unitamente alla richiesta di autorizzazione alla commercializzazione di un farmaco, di un piano di gestione del rischio con il quale si impegnano ad effettuare attività di farmacovigilanza post-marketing.

Il *Risk Management Plan* (RMP) di un nuovo farmaco consiste in un piano che identifica i rischi ad esso associati, la metodica utilizzata per chiarire ulteriormente il suo profilo di sicurezza e gli strumenti individuati per minimizzare il rischio per i singoli pazienti nella pratica clinica.

Dalla introduzione del RMP in Europa, una sola pubblicazione ha valutato in modo critico il suo ruolo nel migliorare la sicurezza dei farmaci già commercializzati.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di descrivere le caratteristiche dei RMP di 15 farmaci approvati dall'Agenzia Europea per i Medicinali (*European Medicines Agency*, EMA) e il loro impatto sulla sicurezza post-marketing. A tal fine, sono stati utilizzati i profili di valutazione del rischio/beneficio di nuovi farmaci commercializzati in Italia analizzati dalla rivista di informazione sui farmaci *Dialogo sui Farmaci*, appartenente alla *International Society of Drug Bulletins* (ISDB).

Su 90 farmaci approvati con procedura centralizzata dal Comitato per i medicinali per uso umano (*Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) dell'EMA tra il 2006 ed il 2007, sono stati selezionati quelli commercializzati in Italia nel biennio 2007-2008. Dai 38 prodotti selezionati,

sono stati esclusi i farmaci orfani (11), le nuove associazioni (4), i farmaci autorizzati per nuove indicazioni terapeutiche (2), i medicinali per uso topico (1) ed i farmaci non valutati da *Dialogo sui Farmaci* (5).

I rimanenti 15 farmaci inclusi nell'analisi appartenevano alle seguenti categorie terapeutiche:

A) farmaci per la prevenzione di vari fattori di rischio: antidiabetici (exenatide, vildagliptin, sitagliptin), farmaci per la disassuefazione dal fumo (vareniclina) ed antiobesità (rimonabant);

B) vaccini: vaccino anti-HPV (bivalente e tetravalente) e contro il rotavirus;

C) anti-infettivi: anidulafungina, entecavir, telbivudina;

D) farmaci biologici: abatacept, ranibizumab, metossipolietilen glicole epoetina beta (MEPG epoetina beta);

E) altri: paliperidone.

Per ciascuno dei 15 farmaci, sono stati analizzati i dati di sicurezza disponibili nei Rapporti Pubblici di Valutazione Europea (EPAR, *European Public Assessment Report*) e sono stati confrontati con le informazioni riportate nelle sintesi dei RMP descritti all'interno degli stessi EPAR.

Per verificare se gli studi richiesti nei RMP fossero in fase di attuazione o meno, sono state consultate due banche dati di registri degli studi clinici (clinicaltrial.gov e il registro del WHO) fino al giugno 2009, utilizzando il codice identificativo degli studi riportato nel RMP, quando disponibile. Per lo stesso periodo, sono state esaminate tutte le modifiche di tipo II (modifiche maggiori) introdotte nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) per motivi di sicurezza. Inoltre, sono state esaminate tutte le comunicazioni pubblicate dall'EMA (*press release o public statement*) relative a problemi di sicurezza per ciascun farmaco selezionato.

Sebbene siano state individuate, complessivamente, 157 aree specifiche sulla sicurezza dei 15 farmaci in studio, il tipo di rischio (definito come rischio identificato, rischio potenziale o mancanza di informazioni importanti) è stato descritto in dettaglio soltanto per 7 molecole. Le attività comuni previste per tutti i 15 farmaci erano costituite da farmacovigilanza di routine e modifiche del RCP.

Per 2 farmaci, paliperidone e sitagliptin, non è stata rilevata nessuna attività aggiuntiva di farmacovigilanza (intendendo lo sviluppo di nuovi studi di sicurezza).

Tra gli studi richiesti per 13 farmaci, molti non erano descritti o identificabili attraverso un codice identificativo: infatti, soltanto 5 di questi studi sono stati individuati nei registri dei clinical trial nei 2 anni successivi l'approvazione del farmaco.

Attività di minimizzazione del rischio sotto forma di formazione rivolta a medici, a pazienti o ad entrambi, sono state individuate per 5 farmaci.

#### Misure per la sicurezza post-marketing

In seguito alla commercializzazione dei farmaci selezionati e fino al giugno 2009, sono emersi problemi di sicurezza post-marketing per 12 di essi, che hanno determinato 39 variazioni di tipo II negli RCP, rappresentate da nuovi eventi avversi, controindicazioni, avvertenze, interazioni o altre informazioni correlate alla sicurezza. Circa la metà di tali variazioni (19; 49%) riguardava nuovi problemi di sicurezza che in precedenza non erano stati presi in considerazione nei corrispondenti RMP.

Per ciò che riguarda le rimanenti 20 modifiche (51%), soltanto una (entecavir e rischio di resistenza al virus HVB) derivava dai risultati di uno studio programmato nel RMP. Le altre 13 variazioni sono emerse da studi post-marketing non menzionati nei RMP come per telbivudina ed insorgenza di neuropatia periferica per la quale il RMP proponeva solo attività di farmacovigilanza di routine; per questo evento è stato poi pubblicato un *public statement*. L'apnea nei bambini prematuri correlata al vaccino per il rotavirus e la resistenza al virus HIV associata ad entecavir erano problemi di sicurezza non previsti nei rispettivi RMP. Infine, 6 modifiche sono derivate dalle attività routinarie di farmacovigilanza.

Inoltre, sono stati pubblicati 9 comunicati sulla sicurezza (*press release o public statement*) per 6 dei 15 farmaci valutati. Di questi comunicati, 2 riguardavano eventi non inseriti all'interno dei RMP

di 2 farmaci (due decessi in soggetti immunizzati con vaccino HPV tetravalente, eventi considerati non correlati al vaccino; l'individuazione di ceppi HIV-resistenti in 3 pazienti trattati con entecavir che presentavano co-infezione con HIV).

Altre due comunicazioni di sicurezza si riferivano al rischio di aumento di mortalità e morbilità cardiovascolare in pazienti con insufficienza renale cronica trattati con epoetine; il RMP includeva uno studio sulla sicurezza post-marketing per gli eventi tromboembolici.

I rimanenti 5 comunicati relativi a 3 farmaci riguardavano eventi già inclusi nei RMP: telbivudina e neuropatia periferica, vareniclina e ideazione suicidaria e tentato suicidio, rimonabant ed eventi psichiatrici gravi (3 comunicati), eventi che, successivamente, hanno portato alla sospensione e poi al ritiro del farmaco dal commercio.

Nessun dato di sicurezza è emerso per 3 dei 15 farmaci analizzati (anidulafungina, abatacept, vaccino HPV bivalente).

Il presente studio rivela parecchi punti critici sulle modalità di implementazione dei RMP: diverse attività proposte non si sono dimostrate adeguate per individuare i potenziali rischi dei farmaci.

La maggiore criticità del sistema, che rappresenta oltretutto il principale limite dello studio, consiste nella limitata trasparenza sulla valutazione globale del rischio, dovuta alla mancanza di dati disponibili al pubblico relativi agli aspetti più significativi dei RMP.

Al momento attuale i RMP, piuttosto che uno strumento di valutazione della sicurezza post-marketing, sembrano rappresentare uno strumento per rassicurare il pubblico quando i farmaci valutati in maniera inadeguata vengono commercializzati prematuramente.

I RMP, così come sono stati implementati, rischiano, quindi, di essere un altro intervento "cosmetico", senza nessun impatto reale sul miglioramento della sicurezza dei farmaci per i cittadini europei.

**Conflitto di interesse:** nessuno dichiarato.

**Parole chiave:** Risk Management Plan (RMP), sorveglianza post-marketing, analisi.

#### **Riferimento bibliografico**

Frau S et al. Risk Management Plans: are they a tool for improving drug safety? Eur J Clin Pharmacol. 2010; DOI: 10.1007/s00228-010-0848-8.

### **Bevacizumab per la degenerazione maculare neovascolare correlata all'età: lo studio ABC [Avastin (bevacizumab) for choroidal neovascular age related macular degeneration trial]**

A cura della Dott.ssa Alessandra Russo

In Europa e in Nord America, la causa principale di perdita del visus di grado severo in pazienti di età >50 anni è rappresentata dalla degenerazione maculare correlata all'età (*age related macular degeneration, AMD*). L'AMD neovascolare è caratterizzata dalla neovascolarizzazione coroidea, cioè dalla crescita di vasi sanguigni anomali sotto la macula, responsabile della perdita severa del visus. Uno dei mediatori implicati nella patogenesi della neovascolarizzazione è il fattore di crescita endoteliale vascolare A (*Vascular Endothelial Growth Factor-A, VEGF-A*). Nella pratica clinica sono utilizzati 3 farmaci che bloccano le varie isoforme di VEGF-A: pegaptanib, ranibizumab e bevacizumab, somministrati con iniezioni intravitreali ripetute ogni 4-6 settimane, in base alla necessità.

Fino al 2005 gli unici trattamenti approvati dall'FDA e dell'EMA erano rappresentati dalla terapia fotodinamica con verteporfina e da quella con pegaptanib, moderatamente efficaci nella prevenzione di un'ulteriore perdita del visus, ma non nel recupero dell'acuità visiva.



Il bevacizumab, un anticorpo monoclonale che blocca tutte le isoforme del VEGF, inizialmente sviluppato per il trattamento del cancro coloretale metastatico, sembra offrire nell'AMD neovascolare benefici superiori a quelli delle alternative autorizzate nel 2006.

Attualmente rappresenta il farmaco maggiormente utilizzato nel trattamento di questa patologia, nonostante nel frattempo sia stato autorizzato il ranibizumab, un altro anticorpo monoclonale, gravato però da un costo elevato.

Nello studio ABC, un RCT multicentrico in doppio mascherato, sono state valutate efficacia e sicurezza di bevacizumab intravitreale nel trattamento di AMD neovascolare rispetto alle terapie standard disponibili nel Regno Unito nel 2006 (terapia fotodinamica o pegaptanib). Il ranibizumab non è stato preso in considerazione perché autorizzato dopo l'inizio del reclutamento dei pazienti.

Sono stati reclutati pazienti con le seguenti caratteristiche: età >50 anni, lesione oculare di dimensioni <12 aree del disco ottico ma non >5.400  $\mu\text{m}$ , acuità visiva corretta da 6/12 a 6/96 valutata con la scala *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS), senza danni strutturali permanenti alla fovea centrale e senza precedenti trattamenti per AMD essudativa.

Sono stati esclusi i pazienti con una storia di eventi cardiovascolari (infarto miocardico, angina instabile) o cerebrovascolari nei 6 mesi precedenti. Tutti i partecipanti sono stati sottoposti a visita ogni 6 settimane per valutazione e trattamento in caso di necessità.

L'outcome primario, misurato con la scala ETDRS, era rappresentato dalla percentuale di pazienti in cui l'acuità visiva migliorava di  $\geq 15$  lettere (corrispondenti a tre righe sul tabellone) ad un anno (54 settimane).

Gli outcome secondari includevano la percentuale di pazienti con visus stabile e le modifiche medie dell'acuità visiva. È stato esaminato un solo occhio per paziente.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere bevacizumab (1,25 mg in 0,05 ml per iniezione intravitreale, una volta ogni 6 settimane), trattamento standard con pegaptanib (0,3 mg in 0,09 ml per via intravitreale ogni 6 settimane in un anno) o terapia fotodinamica (sommministrazione endovenosa di verteporfina seguita da irradiazione laser della macula) o un'iniezione intravitreale sham (placebo).

Dopo le prime 3 iniezioni di bevacizumab, mediante l'utilizzo di criteri standardizzati (persistenza o ricorrenza di liquido sotto la retina, nuove emorragie, neovascolarizzazione coroidea di nuova insorgenza o riduzione del visus di  $\geq 5$  lettere con presenza di liquido nella retina), si è deciso se effettuare o meno ulteriori iniezioni (da 3 a 9 in 54 settimane).

Da agosto 2006 a novembre 2007 sono stati randomizzati 131 pazienti (65 con bevacizumab e 66 con terapia standard), soprattutto anziani (età media 81 anni) e di razza bianca. A 48 settimane, oltre il 90% dei pazienti di ogni gruppo era in trattamento, seguito fino a 54 settimane.

Nel gruppo esposto a bevacizumab, i pazienti avevano ricevuto una media di 7,1 iniezioni (mediana 7; range 3-9) versus 8,9 (9; 6-9) nel gruppo con pegaptanib. La terapia fotodinamica con verteporfina è stata effettuata in media 3,2 volte (3; 2-5) nel gruppo sottoposto a trattamento standard e 2,5 (3; 1-5) volte con placebo nel gruppo randomizzato a bevacizumab.

#### Endpoint primari e secondari

Per quanto riguarda l'endpoint primario, nel 32% (IC 95% 22-46%) dei pazienti trattati con bevacizumab, l'acuità visiva basale è migliorata di  $\geq 15$  lettere rispetto al 3% (0,4-11%) del gruppo esposto a terapia standard ( $p < 0,001$ ; odds ratio aggiustato 18,1; 3,6-91,2). Il *number needed to treat* era pari a 4 (3-6). Rispetto al gruppo esposto a trattamento standard, la percentuale di pazienti che aveva perso <15 lettere rispetto al basale era statisticamente superiore nel gruppo trattato con bevacizumab (91% versus 67%;  $p < 0,001$ ; OR 4,7; 1,7-13). La percentuale di pazienti nel gruppo esposto a bevacizumab con miglioramento del visus  $\geq 10$  lettere era superiore rispetto al gruppo trattato con terapia standard (OR 8,5; 3,1-23,4).

L'analisi per sottogruppi ha evidenziato che, rispetto al basale, a 54 settimane la percentuale di pazienti con miglioramento del visus  $\geq 15$  lettere era pari a: 44% nel gruppo trattato con bevacizumab versus 0% con fototerapia; 30% con bevacizumab versus 5% con pegaptanib; 25% con bevacizumab versus 0% con sham.

In media, l'acuità visiva dei pazienti trattati con bevacizumab è migliorata di 6,3 lettere dopo il primo trattamento, aumentando lievemente nel tempo fino a 6,6 lettere dopo le 3 iniezioni (18 settimane) e a 7 lettere a 54 settimane.

Al contrario, i pazienti esposti a terapia standard hanno presentato una perdita media di acuità visiva ad ogni visita di follow-up, con una perdita media di 9,4 lettere a 54 settimane.

Alla visita finale, l'area occupata dalla neovascolarizzazione coroidea mostrava una regressione maggiore nel gruppo esposto a bevacizumab rispetto ai pazienti trattati con terapia standard (mediana  $-0,9 \text{ mm}^2$  versus  $-0,3 \text{ mm}^2$ ), mentre l'area media della lesione era aumentata, rispettivamente, di  $0,9 \text{ mm}^2$  versus  $3,3 \text{ mm}^2$  ( $p=0,03$ ).

### Eventi avversi

Gli eventi avversi oculari gravi associati a bevacizumab sono risultati rari. Non si sono verificati casi di endoftalmite. Nel gruppo trattato con terapia standard (pegaptanib) si è verificato un caso di distacco di retina. Nel gruppo esposto a bevacizumab si è verificato un caso di emorragia del vitreo versus nessun caso nel gruppo con terapia standard. L'infiammazione endoculare (irite, iridociclite, vitreite, uveite e infiammazione della camera anteriore) si è verificata in 2 pazienti nel gruppo esposto a bevacizumab e in un paziente nel gruppo con terapia standard.

I 2 casi di infiammazione della camera anteriore verificatisi tra i pazienti trattati con bevacizumab erano dovuti a cheratouveite da herpes simplex. In nessun caso si è reso necessario il trattamento con corticosteroidi a livello topico. Non sono stati osservati casi di aumento della pressione endoculare, sebbene un caso verificatosi nel gruppo con pegaptanib ha richiesto un trattamento. Nel gruppo trattato con bevacizumab non è stato riportato nessun caso di cataratta né di progressione della cataratta, mentre è stato registrato un caso nel gruppo con terapia standard.

Nel gruppo esposto a bevacizumab si sono verificati 3 eventi avversi gravi non oculari (2 di infarto miocardico e uno di fibrillazione atriale) versus 7 con la terapia standard (5 ricoveri ospedalieri inattesi, un caso di fibrillazione atriale ed un episodio di emorragia prolungata dopo asportazione di un tumore benigno al collo). Si è verificato un solo decesso, registrato nel gruppo esposto a bevacizumab (infarto miocardico in un paziente con preesistente storia di insufficienza cardiaca stabile da 6 mesi prima dell'arruolamento nello studio). Nel gruppo trattato con bevacizumab non si sono verificati casi di aumento della pressione sistolica o diastolica, mentre si sono verificati 2 eventi avversi gravi di tromboembolismo arterioso (diversi dallo stroke) rispetto a nessun caso con terapia standard.

Tuttavia, per ottenere un potere statistico sufficiente a rilevare un piccolo aumento del rischio di eventi tromboembolici, è necessario avere a disposizione un campione di pazienti molto più ampio.

Bevacizumab somministrato ogni 6 settimane presenta un'efficacia superiore rispetto al trattamento standard (terapia fotodinamica con verteporfina, pegaptanib o sham) e dopo 3 iniezioni l'acuità visiva media non risulta peggiorata.

Nell'editoriale di accompagnamento, si sottolinea che l'uso off-label di bevacizumab per l'AMD neovascolare sarebbe giustificato solo se non esistessero alternative terapeutiche, anche perché non sono stati condotti adeguati trial di confronto tra i due farmaci sugli outcome visivi, né è stata rigorosamente valutata la sicurezza di bevacizumab dopo somministrazione endoculare.

Infatti, pur essendo state fornite nello studio ABC informazioni generali sugli eventi avversi sistemici ed oculari, il numero di partecipanti era troppo esiguo per poter rilevare segnali in modo concreto. Inoltre, non si può escludere che, anche se la somministrazione endoculare si associa ad un assorbimento sistemico limitato, il farmaco sia in grado di scatenare una risposta immunitaria ed

aumentare il rischio di eventi tromboembolici. Non è quindi opportuno incoraggiare l'uso off-label di bevacizumab, fino a quando non saranno disponibili ulteriori dati di confronto con ranibizumab.

*In Italia ranibizumab è autorizzato per il trattamento della degenerazione maculare neovascolare (essudativa) correlata all'età, mentre bevacizumab è autorizzato per il trattamento di alcune neoplasie (carcinoma metastatico del colon e del retto, carcinoma mammario metastatico, carcinoma polmonare non a piccole cellule, non resecabile, avanzato, metastatico o in ricaduta, con istologia a predominanza non squamocellulare e carcinoma renale avanzato e/o metastatico).*

*Bevacizumab è inserito nell'elenco della legge 648/96 (determinazione AIFA 4 marzo 2009; G.U. n. 62 del 16.03.2009) limitatamente alle seguenti indicazioni:*

- trattamento delle maculopatie essudative non correlate all'età;
- trattamento delle maculopatie essudative correlate all'età già in trattamento con bevacizumab;
- trattamento del glaucoma neovascolare

**Conflitto di interesse:** gli autori dello studio e dell'editoriale hanno ricevuto grant da diverse ditte farmaceutiche e/o hanno partecipato ad advisory board scientifici per diverse compagnie.

**Parole chiave:** bevacizumab, degenerazione maculare neovascolare correlata all'età (AMD), RCT.

#### Riferimenti bibliografici

Tufail A et al. Bevacizumab for neovascular age related macular degeneration (ABC Trial): multicentre randomised double masked study. *BMJ* 2010; 340: c2459. doi: 10.1136/bmj.c2459.

Chakravarthy U. Bevacizumab for the treatment of neovascular age related macular degeneration. *BMJ* 2010; 340: 1370-1.

### Gefitinib o chemioterapia nel carcinoma polmonare non a piccole cellule con EGFR mutato

A cura della Dott.ssa Maria Silvia Gagliostro

In pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (*Non Small Cell Lung Cancer*, NSCLC) in stadio avanzato, l'uso di chemioterapici citotossici è associato ad un tasso di risposta del 20-35% e ad una sopravvivenza media di 10-12 mesi. Questo tipo di neoplasia sembra essere molto sensibile al trattamento con gefitinib, un inibitore della tirosin chinasi del recettore del fattore di crescita epidermico (*Epidermal Growth Factor Receptor*, EGFR), il cui profilo di efficacia e sicurezza non è però ancora ben caratterizzato.

Obiettivo dello studio è stato confrontare l'efficacia di un trattamento con gefitinib rispetto alla chemioterapia standard con carboplatino-paclitaxel in pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato con mutazioni di EGFR.

Nello studio, un RCT di fase III multicentrico, sono stati inclusi (marzo 2006-maggio 2009) pazienti di età  $\leq 75$ , affetti da NSCLC in stadio avanzato con mutazioni sensibilizzanti a carico di EGFR, assenza della mutazione T790M di EGFR, responsabile della resistenza al farmaco, e non sottoposti a nessun trattamento chemioterapico precedente.

Per identificare le mutazioni di EGFR è stato utilizzato il PNA-LNA PCR clamp method, che ha consentito di ottenere i risultati in tempi brevi.

I pazienti (stratificati per sesso, stadio clinico della neoplasia e centro di arruolamento) sono stati randomizzati a ricevere gefitinib (250 mg/die per via orale) o chemioterapia standard con paclitaxel (200 mg/m<sup>2</sup> per endovena in 3 ore) e carboplatino (dose equivalente ad un'area sotto la curva concentrazione-tempo pari a 6, per endovena in un'ora), somministrati il primo giorno di ciascun ciclo di terapia di 3 settimane. La chemioterapia è stata proseguita per almeno 3 cicli. La

somministrazione di gefitinib è proseguita fino a progressione della malattia, insorgenza di effetti tossici intollerabili o ritiro del consenso da parte del paziente.

L'endpoint primario dello studio è rappresentato dalla sopravvivenza senza progressione della malattia, utilizzata come misura di superiorità del gefitinib sull'associazione carboplatino-paclitaxel.

Gli endpoint secondari sono stati: sopravvivenza totale, tasso di risposta, tempo di deterioramento del performance status ed effetti tossici.

Sono stati arruolati 230 pazienti di cui 115 randomizzati a ricevere gefitinib e 115 carboplatino-paclitaxel. Le caratteristiche demografiche dei pazienti e della malattia al basale sono risultate ben bilanciate tra i due gruppi di trattamento.

L'analisi *ad interim* pre-programmata, condotta 4 mesi dopo l'arruolamento del 200° paziente (Maggio 2009), ha mostrato una differenza significativa nella sopravvivenza libera da progressione tra i due gruppi di trattamento ( $p < 0.001$ ), portando ad una interruzione precoce del trial.

Alla data di cut-off (Dicembre 2009), il follow-up medio era 527 giorni ( $>17$  mesi, range: 30-1261), la durata media del trattamento con gefitinib era 308 giorni (14-1219) ed il numero medio di cicli di chemioterapia della durata di 3 settimane era 4 (range 1-7).

L'analisi *ad interim* ha mostrato che la sopravvivenza libera da progressione è significativamente maggiore nel gruppo trattato con gefitinib rispetto a quello trattato con chemioterapia (mediana 10,4 versus 5,5 mesi; HR per decesso o progressione di malattia con gefitinib 0,36; IC 95% 0,25-0,51;  $p < 0,001$ ); anche l'analisi finale ha mostrato risultati statisticamente significativi a favore del gruppo trattato con gefitinib rispetto alla chemioterapia (mediana 10,8 vs 5,4 mesi; HR 0,30, 0,22-0,41;  $p < 0,001$ ). Il tasso di sopravvivenza libera da progressione ad un anno e a 2 anni è risultato rispettivamente pari a 42,1% e 8,4% nel gruppo trattato con gefitinib e a 3,2% e 0% nel gruppo trattato con chemioterapia. Un'analisi per sottogruppi ha mostrato una sopravvivenza libera da progressione significativamente maggiore nelle donne rispetto agli uomini (mediana 6,5 versus 6,0 mesi; HR per decesso o progressione di malattia 0,68, 0,51-0,92;  $p = 0,01$ ). Il tasso di risposta oggettiva alla terapia è stato significativamente maggiore nel gruppo trattato con gefitinib rispetto al gruppo randomizzato a chemioterapia (73,7% versus 30,7%;  $p < 0,001$ ).

La sopravvivenza mediana senza progressione di malattia e il tasso di risposta non differivano in modo significativo tra i pazienti con le mutazioni di EGFR: delezione dell'esone 19 (11,5 mesi e 82,8%) e mutazione puntiforme L858R (10,8 mesi e 67,3%).

La sopravvivenza totale non ha mostrato differenze significative tra i due gruppi di trattamento.

Il tempo medio di sopravvivenza ed il tasso di sopravvivenza a 2 anni sono stati 30,5 mesi e 61,4% per il gruppo trattato con gefitinib, rispetto a 23,6 mesi e 46,7% per il gruppo trattato con carboplatino-paclitaxel ( $p = 0,31$ ).

La sopravvivenza totale non è stata influenzata in maniera significativa né dal sesso né dallo stadio clinico della malattia; il peggioramento del performance status non ha registrato differenze significative tra i 2 gruppi.

Gli eventi avversi più comuni manifestatisi nei pazienti trattati con gefitinib sono stati rash cutanei ed aumento delle transaminasi, mentre nel gruppo sottoposto a chemioterapia si sono manifestati perdita di appetito, neutropenia, anemia e neuropatia sensoriale.

In 6 pazienti trattati con gefitinib è stata segnalata una malattia polmonare interstiziale (3 casi gravi, di cui uno fatale). Inoltre sono stati osservati un caso di convulsioni (grado 4) nel gruppo con gefitinib ed un caso di infarto cerebrale ed uno di ostruzione intestinale (entrambi di grado 4) nel gruppo trattato con chemioterapia.

L'incidenza di effetti tossici gravi è risultata significativamente maggiore nel gruppo sottoposto a chemioterapia rispetto a gefitinib (71,7% vs 41,2%,  $p < 0,001$ ).

L'efficacia della terapia con gefitinib come trattamento di prima linea in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule con mutazioni a carico di EGFR è risultata superiore rispetto al trattamento con chemioterapia standard, a fronte di un profilo di tossicità accettabile. Tuttavia, prima di iniziare questo tipo di trattamento si raccomanda la selezione dei pazienti in base allo stato di mutazione di EGFR.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato da Japan Society for Promotion of Science, Japanese Foundation for the Multidisciplinary Treatment of Cancer e Tokyo Cooperative Oncology Group.

**Parole chiave:** gefitinib, carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), RCT.

**Riferimento bibliografico**

Maemondo M et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. N Engl J Med 2010; 362: 2380-8.

---

**CENTRO DI INFORMAZIONE SUL FARMACO  
della SOCIETA' ITALIANA DI FARMACOLOGIA**

[http://www.sifweb.org/farmaci/info\\_farmaci.php](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php)

Direttore	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Coordinatore area farmaci	Dott.ssa Maria Antonietta Catania (Università di Messina)
Coordinatore area dispositivi medici	Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Francesca Bedussi (Università di Brescia) Dott.ssa Ilaria Campesi (Università di Sassari) Dott.ssa Paola Cutroneo (Università di Messina) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Università di Napoli) Dott.ssa Maria Silvia Gagliostro (Università di Messina) Dott.ssa Maria Rosa Luppino (Università di Messina) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Dott.ssa Alessandra Pergola (Università di Pisa) Dott.ssa Alessandra Russo (Università di Messina) Dott. Francesco Salvo (Università di Messina) Dott.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa)
Supervisione	Prof.ssa Elisabetta Cerbai (Università di Firenze) Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

Contatti: [sif@unito.it](mailto:sif@unito.it)

### **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 Finanziamento della ricerca scientifica e della Università, 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.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it); [sif.informazione@segr.it](mailto:sif.informazione@segr.it); [sifcese@comm2000.it](mailto:sifcese@comm2000.it).

---

### **DISCLAIMER – Leggere attentamente**

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet [www.sifweb.org](http://www.sifweb.org) informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione.

In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura.

La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia.

**IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI.**

SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto.

Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari.

Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica ([sif@unito.it](mailto:sif@unito.it)), 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/farmaci/info\\_farmaci.php](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php), 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**

Nella consapevolezza che le e-mail indesiderate sono oggetto di disturbo, vi informiamo che il vostro indirizzo viene conservato e trattato nel rispetto del DL 196/03 ed in qualsiasi momento potrà esserne richiesta la modifica o cancellazione come previsto dall'articolo 13. Tutti i destinatari della e-mail sono in copia nascosta (Privacy L. 75/96). Qualora non intendeste ricevere ulteriori comunicazioni vi preghiamo di inviare una risposta all'indirizzo [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it) con oggetto: CANCELLA.