



## Newsletter numero 115 del 15.01.2013

**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

- Paracetamolo a dosi sovraterapeutiche nei pazienti ospedalizzati
- Doxorubicina per infusione continua vs bolo in bambini affetti da leucemia linfoblastica acuta (LLA): esiti cardiaci a lungo termine
- *End-point* cardiorenali in uno studio clinico con aliskiren in pazienti affetti da diabete di tipo 2 (studio ALTITUDE).
- Dermatite telaprevir-correlata
- Conseguenze intenzionali e non intenzionali dei procedimenti legali per la commercializzazione off-label di gabapentin a pazienti con disturbo bipolare
- Dapagliflozin in monoterapia in pazienti con diabete *drug-naïve*: studio randomizzato-controllato a basse dosi
- Estensione del trattamento con bevacizumab in seguito a progressione del cancro metastatico del colon-retto (ML18147): risultati di uno studio randomizzato di fase III
- L-Metilfolato in aggiunta agli Inibitori Selettivi del Reuptake della Serotonina (SSRI) nella terapia della depressione maggiore resistente al trattamento farmacologico: risultati di due studi randomizzati, doppio cieco, di confronto sequenziale-parallelo.
- L'efficacia e gli eventi avversi degli antimuscarinici per il trattamento della vescica iperattiva: *network meta-analyses*

**Paracetamolo a dosi sovraterapeutiche nei pazienti ospedalizzati***A cura della Dott.ssa Sabrina Montagnani e del Dott. Marco Tuccori*

Il paracetamolo è uno dei farmaci più utilizzati nel trattamento del dolore e dell'iperpiressia. È stato spesso indicato come il farmaco più sicuro nel trattamento del dolore, tuttavia, l'uso di paracetamolo a dosi superiori a quelle massime raccomandate (4 g/die per pazienti >12 anni) può causare epatotossicità che va dall'alterazione dei parametri epatici all'insufficienza epatica acuta ed in alcuni casi perfino al decesso.

Questo studio ha valutato l'uso di paracetamolo nei pazienti ospedalizzati, con particolare attenzione ai fattori che ne determinano il sovradosaggio.

Sono state valutate retrospettivamente le cartelle cliniche elettroniche (eMAR system) di pazienti con età  $\geq 12$  anni ricoverati in 2 ospedali universitari di cura terziaria in Boston dal 1 giugno 2010 al 31 agosto 2010 e che avevano ricevuto paracetamolo durante la degenza. Ciascuna cartella conteneva informazioni su farmaco, dose, periodo di somministrazione, reparto di degenza [es. *intensive care unit* (ICU)] ed altre informazioni. I dati demografici dei pazienti (inclusa l'età, sesso e razza/etnia) sono stati ottenuti dal *Clinical Data Repository* (CDR), le diagnosi primarie dei pazienti tramite il *Research Patient Data Registry* (RPDR) utilizzando i dati di prescrizione e le patologie [es. patologia epatica cronica (*Chronic Liver Disease*, CLD)] sono state identificate tramite i codici di diagnosi ICD-9. Inoltre sono stati recuperati i parametri epatici dei pazienti (ALT, AST, ALP, bilirubina diretta, bilirubina totale e tempo di protrombina). Una dose sovraterapeutica è stata definita come qualsiasi somministrazione cumulativa di paracetamolo  $> 4$  g/die. In pazienti con età  $\geq 65$  anni e con CLD la dose sovraterapeutica limite è stata considerata 3 g/die. Le misure di esito principali includevano il tasso di esposizione a paracetamolo e quello di sovradosaggio tra i pazienti ospedalizzati, gli *hazard ratio* (HR) e gli intervalli di confidenza al 95% (95% IC) per i fattori di rischio con sovradosaggio e le variazioni nei test di funzionalità epatica prima e dopo il sovradosaggio.

Fra tutti gli eMAR registrati nei due ospedali, un totale di 14411 pazienti (60,7%) sono stati esposti a paracetamolo, di cui 955 (6,6%) hanno superato i 4g/die (dose massima raccomandata). Inoltre il 22,3% dei pazienti con età  $\geq 65$  anni e il 17,6% dei pazienti con CLD hanno superato il limite raccomandato di 3 g/die. I pazienti che avevano ricevuto dosi eccessive di paracetamolo tendevano ad avere valori di fosfatasi alcalina (*Alkaline Phosphatase*, ALP) elevati, anche se non è stato possibile confermare la relazione causale farmaco-evento. Dai risultati dell'analisi univariata, è stato osservato che i pazienti che hanno ricevuto dosi sovraterapeutiche di paracetamolo erano soprattutto di razza bianca [odds ratio (OR) 2,0 (95% IC 1,7-2,5)] e con età compresa tra 40 e 64 anni [OR 1,4 (95% IC 1,2-1,6)]. Le unità chirurgiche e ICU sono state associate ad un rischio più elevato di sovradosaggio [OR 2,9 (95% IC 2,5-3,3); OR 1,3 (95% IC 1,1-1,6), rispettivamente]. Al contrario, le unità di medicina interna e le altre unità presentavano un rischio significativamente ridotto di sovradosaggio [OR 0,6 (95% IC 0,5-0,7); OR 0,7 (95% IC 0,6-0,8), rispettivamente]. I pazienti che ricevevano più di un farmaco contenente paracetamolo o farmaci contenenti 500 mg di paracetamolo mostravano un rischio maggiore di assumere dosaggi sovraterapeutici [OR 1,8 (95% IC 1,5-2,1)], [OR 10,7 (95% IC 9,3-12,2), rispettivamente], e lo stesso vale per le somministrazioni programmate ricorrenti [OR 29,3 (95% IC 24,5-35,1)], ma non per le somministrazioni al bisogno [OR 0,1 (95% IC 0,1-0,2)]. L'analisi multivariata ha evidenziato che i fattori di rischio maggiormente associati al sovradosaggio di paracetamolo erano razza bianca [HR 1,5 (95% IC 1,3-1,7)], diagnosi di artrosi [HR 1,4 (95% IC 1,3-1,6)], pazienti sottoposti a somministrazioni di farmaco programmate [HR 16,6 (95% IC 13,5-20,6)], formulazioni diverse [HR 2,4 (95% IC 2,0-2,9)], formulazioni contenenti 500 mg di paracetamolo [HR 1,9 (95% IC 1,5-2,3)]. Un rischio più basso è stato osservato per le somministrazioni al bisogno (HR 0,7; 0,6-0,9) e nelle unità di cura non chirurgiche e non intensive (HR 0,6; 0,5-0,7).

I risultati di questo studio hanno dimostrato che, nonostante le politiche e le procedure per monitorare e controllare l'esposizione a paracetamolo, l'incidenza di sovradosaggio di questo farmaco nei pazienti ospedalizzati rimane elevata. Mentre il 96,4% dei medici era a conoscenza

della dose totale di paracetamolo dei loro pazienti, soltanto il 76% sapeva la dose giornaliera massima raccomandata e molti di loro avevano difficoltà ad identificare tutti i farmaci contenenti paracetamolo.

In particolare, circa il 4% dei pazienti adulti ospedalizzati ha ricevuto dosaggi sovrat terapeutici di paracetamolo e, in accordo con precedenti studi, l'assunzione di >4 g/die di paracetamolo ha provocato l'aumento dei livelli di ALP, indice di sofferenza epatica.

Nell'analisi però non sono stati misurati alcuni potenziali fattori di confondimento, come le caratteristiche cliniche (ruoli, responsabilità, modalità di prescrizioni differenti a seconda dei medici o pratiche di somministrazione delle infermiere) e i parametri ospedalieri (es. n° pazienti); inoltre sono stati esclusi i pazienti con età <12 anni poiché il calcolo della dose massima raccomandata di paracetamolo appropriata per la popolazione pediatrica dovrebbe essere effettuato in base al peso.

Circa il 4% dei pazienti adulti ospedalizzati ha ricevuto dosaggi sovrat terapeutici di paracetamolo, risultati significativamente associati a fattori di rischio multipli. Interventi per ridurre l'incidenza di alcuni fattori di rischio evidenziati in questo studio potrebbero impedire il sovradosaggio del farmaco nei pazienti ospedalizzati.

I risultati di questo studio sono stati commentati in un editoriale. L'autore ha evidenziato l'importanza dello studio, affermando però allo stesso tempo come esso sia incompleto e presenti criticità che potrebbero essere superate utilizzando l'*Health Information Technology* (HIT). Zhou e coll. hanno sottolineato l'importanza di educare il personale sanitario sui rischi dell'uso eccessivo di paracetamolo per migliorare la gestione della terapia e ridurre i fattori di rischio per il sovradosaggio di paracetamolo. Il modo migliore per prevenire l'uso eccessivo di paracetamolo, sarebbe quello di creare un segnale di stop nel registro elettronico dei pazienti quando essi ricevono una dose superiore a 4 g/die.

Tra le strategie da adottare per migliorare il sistema sanitario da questo punto di vista dovrebbe essere considerata in primo luogo la possibilità di cambiare la cultura della medicina. I medici ed altri operatori sanitari sono spesso diffidenti nell'apportare cambiamenti e novità: per facilitare le innovazioni sarebbe necessario utilizzare correttamente i sistemi di allerta e le informazioni di supporto accessorie presenti nei registri elettronici. In secondo luogo, gli ospedali dovrebbero dotarsi di registri elettronici facili da utilizzare e aggiornati piuttosto che essere ostaggio di sistemi antiquati e inadeguati di registrazione. In terzo luogo, dovrebbero essere fatti investimenti in risorse (professionisti o aziende) che forniscano esperienza informatica e nell'analisi dei dati necessaria ad interpretare correttamente i dati ottenuti in modo da prendere provvedimenti per ottenere un miglioramento effettivo delle prestazioni.

**Parole chiave:** paracetamolo, epatotossicità, studio retrospettivo.

#### Riferimenti bibliografici

Zhou Li et al. *Supratherapeutic dosing of acetaminophen among hospitalized patients*. Arch Intern Med 2012;172:1721-28

Ettinger WH. *Using health information technology to improve health care*. Arch Intern Med 2012;172:1728-29.

#### Doxorubicina per infusione continua vs bolo in bambini affetti da leucemia linfoblastica acuta (LLA): esiti cardiaci a lungo termine

A cura della Dott.ssa Concetta Rafaniello

L'uso di antracicline nel trattamento di neoplasie maligne del tessuto emopoietico e dei tumori solidi è limitato dalla cardiotossicità; in particolare, nei bambini affetti da LLA il trattamento con doxorubicina può determinare aritmie, disfunzione ventricolare sinistra, insufficienza cardiaca e morte per cause cardiache. Circa l'1-2% dei bambini manifesta cardiotossicità (sia essa sintomatica o non) nel primo anno di trattamento, con un aumento fino al 65% o più negli anni successivi. Il sesso femminile, la giovane età, *follow-up* prolungati, una dose singola e/o dosaggi cumulativi più elevati o caratteristiche farmacogenomiche predisponenti sembrano

essere fattori di rischio per la cardiomiopatia ritardata indotta da doxorubicina. L'esigenza di disporre di strategie innovative cardioprotettive nasce da studi clinici che hanno dimostrato l'aumentato rischio di morte per cause cardiache rispetto alla popolazione generale, in adulti sopravvissuti dopo trattamento con antracicline ad un cancro in età pediatrica. Considerando che la cardiotossicità è dose dipendente, le nuove terapie si orientano alla modulazione dei dosaggi o all'aggiunta di agenti cardioprotettivi. La sostituzione della somministrazione in bolo con l'infusione continua di doxorubicina per 48-96 h sembra ridurre la cardiotossicità precoce, ma non quella a medio termine negli adulti sopravvissuti ad un cancro in età pediatrica.

L'obiettivo di questo studio randomizzato, in aperto e multicentrico consiste nel confronto degli esiti cardiaci a lungo termine dopo somministrazione di doxorubicina per infusione continua rispetto all'infusione in bolo in bambini con LLA ad alto rischio.

Lo studio, parte del *Dana-Farber Cancer Institute* (DFCI) protocollo 91-01, ha arruolato pazienti di età <18 anni, con diagnosi di LLA tra Dicembre 1991 e Dicembre 1995. I pazienti sono stati stratificati a rischio standard ed ad alto rischio, in base alla presenza di almeno una di queste condizioni: conta leucocitaria pari almeno a 20 000 cellule/ $\mu$ L, età <2 anni o  $\geq$ 9 anni, presenza di blasti leucemici nel campione di liquor cefalorachidiano ottenuto al momento della diagnosi, presenza di massa mediastinica o dell'immunofenotipo T-cell. I pazienti sono stati arruolati da 10 strutture che partecipano al consorzio DFCI. La sequenza di assegnazione dei pazienti ai due gruppi di trattamento in studio (doxorubicina in infusione continua o in bolo) è stata generata mediante il metodo della randomizzazione a blocchi permutati, stratificata per centro partecipante. L'assegnazione dei pazienti a ricevere doxorubicina come infusione continua o in bolo è stata stabilita prima dell'inizio della terapia ed è stata concretamente implementata alla conferma della remissione completa post-induzione. Per entrambi i regimi di trattamento la dose cumulativa massima è stata fissata a 300 mg/m<sup>2</sup>: nella fase di induzione tutti i pazienti ad alto rischio sono stati trattati con 30 mg/m<sup>2</sup> di doxorubicina in bolo ogni due giorni; successivamente, nella fase di consolidamento, i pazienti in remissione sono stati assegnati a ricevere doxorubicina o come infusione continua (per più di 48 h) o in bolo (entro 15 min) ogni tre settimane fino al raggiungimento della dose cumulativa di 360 mg/m<sup>2</sup> o finché il paziente fosse in completa remissione per 9 mesi. I pazienti a rischi standard hanno ricevuto doxorubicina solo nella fase di induzione e non sono stati inclusi in questo studio randomizzato. Sono stati inclusi nell'analisi tutti i pazienti con almeno un esame ecocardiografico effettuato dopo 3 anni dal trattamento farmacologico; sono stati, quindi, esclusi dallo studio tutti i bambini deceduti o che hanno avuto una recidiva della patologia prima del controllo ecocardiografico previsto. I pazienti sono stati sottoposti ad ecocardiografia bidimensionale ed *M-mode*<sup>(\*)</sup> prima, durante e dopo il trattamento farmacologico. Gli esami ecocardiografici sono stati eseguiti ed analizzati prima presso ogni struttura partecipante e poi, al fine di ridurre al minimo possibili fenomeni di intervareabilità, sono stati rivalutati presso il laboratorio del centro coordinatore.

Gli *end-point* primari dello studio, valutati in cieco, sono stati la misurazione della dimensione del ventricolo sinistro (VS) in telediastole e in telesistole; la valutazione dello spessore della parete posteriore ventricolare sinistra in telediastole e l'accorciamento frazionale del VS. I dati ecocardiografici sono stati standardizzati trasformandoli in *z-score*<sup>(\*\*)</sup> così da correggere sia per differenza di età che per eventuali alterazioni dovute alla crescita.

Su 240 bambini con LLA ad alto rischio arruolati, 29 non sono stati randomizzati al trattamento e 7 non hanno raggiunto la completa remissione. Dei 204 rimanenti, 102 sono stati assegnati a ciascun trattamento in studio. Di questi sono stati analizzati 92 pazienti, 43 del gruppo doxorubicina in bolo e 49 del gruppo doxorubicina per infusione continua con un'ecocardiografia all'arruolamento ed almeno una dopo almeno 3 anni dall'assegnazione, per un totale di 484 ecocardiogrammi. Il *follow-up* medio è stato di 3 anni, con la mediana a 8 anni, fino ad un massimo di 13 anni. Non sono state riscontrate differenze significative tra i pazienti eleggibili con dati ecocardiografici disponibili a 3 anni dal trattamento e quelli per i quali non fossero disponibili tali informazioni cliniche. Il tasso di sopravvivenza libera da eventi di 10 anni è risultato confrontabile tra i due gruppi in studio (infusione continua 83% vs bolo 78%;  $p = 0,24$ ). In nessun paziente sono state riscontrate patologie cardiache o decessi per cause cardiache prima, durante o dopo l'esposizione a doxorubicina. I due gruppi in studio sono stati confrontati per età alla diagnosi, sesso, durata del *follow-up* e dose cumulativa di

doxorubicina, al fine di valutare se uno di questi fattori fosse associato alla cardiotoxicità ritardata indotta dal farmaco in studio. Da tale confronto non sono emerse differenze significative. Relativamente all'analisi ecocardiografica della funzionalità ventricolare sinistra non sono emerse differenze significative tra i due gruppi in studio. Dal confronto degli *end-point* ecocardiografici prima e dopo 3, 6 e 8 anni dal trattamento chemioterapico gli *z-score* medi di accorciamento frazionale ( $p < 0,01$ ), spessore della parete posteriore del VS in telediastole ( $p < 0,01$ ) e massa del VS ( $p < 0,01$ ) sono risultati significativamente più bassi sia nei pazienti trattati con doxorubicina in bolo che per infusione continua rispetto a prima della terapia. Anche per quanto riguarda il diametro telesistolico del VS, gli *z-score* dopo 3, 6 e 8 anni dal trattamento sono risultati più elevati rispetto al basale anche se l'incremento è risultato significativo nei soggetti assegnati al gruppo doxorubicina per infusione continua dopo 6 e 8 anni ( $p < 0,05$ ). Anche se lo studio ha messo in evidenza anomalie sia di carattere funzionale che strutturale del VS in entrambi i gruppi di trattamento rispetto al basale, tali differenze non sono risultate statisticamente significative quando sono stati confrontati i parametri elettrocardiografici dei pazienti trattati con doxorubicina in bolo vs infusione continua.

I punti di forza di questo *trial* sono rappresentati dal metodo di randomizzazione, dalla numerosità campionaria, dal lungo periodo di *follow-up*, dall'utilizzo di *z-score* per l'analisi dei parametri ecocardiografici e dal fatto che gli esami ecocardiografici sono stati valutati in un unico centro per ridurre fenomeni di intervareabilità. La perdita, invece, del monitoraggio ecocardiografico, rappresenta, come accade soprattutto negli studi a lungo termine, è il limite principale.

Lo studio non ha evidenziato differenze significative di protezione dal danno cardiaco, né sulla sopravvivenza libera da eventi, in bambini affetti da leucemia linfoblastica acuta ad alto rischio trattati con doxorubicina in infusione continua per 48 h rispetto a quelli con doxorubicina in bolo.

Pertanto, sebbene l'infusione continua di doxorubicina o altre antracicline sia attualmente prevista nei protocolli terapeutici pediatrici, sulla base di studi clinici a breve termine nell'adulto, che suggeriscono un effetto cardioprotettivo di tale somministrazione, gli autori consigliano ai pediatri oncologi di ridurre o evitare tale approccio terapeutico in bambini con LLA ad alto rischio.

**Parole chiave:** doxorubicina, cardiotoxicità, età pediatrica.

**Riferimento bibliografico:**

Lipshultz SE et al. Continuous Versus Bolus Infusion of Doxorubicin in Children With ALL: Long-term Cardiac Outcomes. *Pediatrics*. 2012;130(6):1003-1011.

**Note:**

\*Ecocardiografia M-mode o monodimensionale

\*\**z-score* pari a zero corrisponde ad un valore medio della variabile in bambini sani e di età simile; *z-score* pari a 2 o -2 è corrisponde a 2 deviazioni standard in più e in meno del valore medio.

**End-point cardiorenali in uno studio clinico con aliskiren in pazienti affetti da diabete di tipo 2 (studio ALTITUDE)**

A cura della Dr.ssa Laura Franceschini

La mortalità associata al diabete di tipo 2 è circa doppia rispetto ai soggetti non diabetici. Le complicanze maggiori sono a carico dell'apparato cardiocircolatorio e del rene. Valori bassi di pressione arteriosa contribuiscono a rallentare la progressione di malattia e a ridurre il rischio di eventi cardiovascolari e di morte prematura. L'introduzione di farmaci bloccanti del sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA) comporta benefici che vanno oltre la semplice riduzione della pressione arteriosa, diventando così i farmaci di prima scelta per i pazienti diabetici ad elevato rischio di complicanze. Teoricamente, il duplice blocco del SRAA dovrebbe avere dei benefici maggiori rispetto a quello prodotto da un singolo agente, ma i risultati di 2 diversi studi (*Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial* e *Ongoing Telmisartan Alone and in*

*Combination with Ramipril Global End point*) non supportano la maggior efficacia dell'associazione di un ACE-inibitore e un sartano (ARB). La spiegazione di questi risultati è riconducibile al cosiddetto fenomeno dell'*escape* dell'aldosterone e dell'aumento compensatorio dei livelli di renina. Aliskiren è un inibitore diretto della renina, pertanto si è pensato che, in associazione ad un bloccante del SRAA, potesse avere un'efficacia maggiore; dati preliminari infatti mostravano una riduzione maggiore della microalbuminuria nell'insufficienza renale cronica del diabetico se trattata con l'associazione aliskiren + sartano rispetto al sartano da solo. Gli effetti però del duplice blocco del SRAA su *end point* renali più severi (insufficienza renale allo stadio terminale e morte da blocco renale) o sulla malattia cardiovascolare non sono ancora noti.

Determinare l'efficacia e la sicurezza dell'inibizione diretta della renina con aliskiren per eventi renali e cardiovascolari in pazienti affetti da diabete di tipo 2 ad alto rischio per queste complicanze, già in trattamento con ACE-inibitori o ARB.

Lo studio ALTITUDE (*The Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiorenal Endpoints*) è uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto in 853 centri in 36 Paesi. Sono stati arruolati uomini e donne di età  $\geq 35$  anni affetti da diabete di tipo 2 e con evidenza di micro/macroalbuminuria o malattie cardiovascolari. L'obiettivo primario era un *outcome* composito di morte per cause cardiovascolari o il primo episodio di arresto cardiaco con rianimazione; infarto miocardico non fatale, *ictus* non fatale, ospedalizzazione non programmata per insufficienza cardiaca; insufficienza renale allo stadio terminale, morte per insufficienza renale, o la necessità di terapia sostitutiva renale; o con un valore di creatinina sierica almeno doppio dal basale, al di fuori del limite superiore del *range* di normalità e così mantenuta per almeno un mese.

L'obiettivo cardiovascolare secondario era un *endpoint* composito di tutti i componenti dell'*endpoint* cardiovascolare primario. Lo stesso per l'obiettivo secondario renale.

I pazienti eleggibili sono stati sottoposti ad un periodo di *screening* di 4-12 settimane e sono stati successivamente arruolati e randomizzati a ricevere aliskiren o placebo in aggiunta al trattamento standard. Sono poi stati seguiti per un periodo medio di 32,9 mesi. La dose iniziale di aliskiren, 150 mg/die, è stata aumentata a 300 mg/die 4 settimane dopo la randomizzazione se ben tollerata.

Un comitato di monitoraggio indipendente si è riunito 2 volte l'anno e ha condotto 2 analisi *ad interim* formali quando si era verificato circa 1/3 e 2/3 del totale eventi primari compositi. Nel Dicembre 2011, tale comitato per la sicurezza consigliava la risoluzione dello studio sulla base della valutazione che l'aumento del rischio di eventi avversi nel gruppo aliskiren non poteva essere compensato da una maggiore riduzione di eventi cardiovascolari e renali. La fornitura del farmaco in studio è stata interrotta immediatamente e tutti i ricercatori sono stati incaricati di sospendere il *trial* in ogni paziente entro Gennaio 2012. Tutti gli *endpoint* verificatisi prima del 31 Gennaio 2012 sono indicati nello studio. Dopo l'interruzione del *trial*, i pazienti sono stati invitati a tornare per sottoporsi ad una valutazione di sicurezza e sono stati invitati a partecipare ad una estensione dello studio della durata di un anno (senza l'uso dei farmaci in studio).

Dei 21.157 pazienti sottoposti a *screening*, 8.606 (40,7%) sono stati randomizzati ad aliskiren o a placebo tra Ottobre 2007 e Giugno 2010. Dopo la randomizzazione, 45 partecipanti sono stati esclusi dall'analisi (22 sottoposti a randomizzazione per errore e 23 esclusi a causa di violazioni delle linee guida di buona pratica clinica in due diversi centri, con conseguente chiusura di entrambi i siti). Le caratteristiche di base erano simili nei 2 gruppi. L'82% dei pazienti era affetto da diabete da almeno 5 anni e il 94% aveva anche una diagnosi di ipertensione. Nel complesso, il 42,3% aveva avuto malattie cardiovascolari diverse dall'ipertensione, la più frequente era la malattia coronarica. Quasi tutti i pazienti avevano una malattia renale cronica (98,0%), e l'84,1% proteinuria. Il 40,8% dei pazienti presentava una pressione arteriosa sistolica di base  $>140$  mmHg e il 12,2% aveva una pressione arteriosa diastolica  $>85$  mmHg.

I partecipanti con malattia cardiovascolare avevano trattamenti più intensivi al basale rispetto a quelli senza tale malattia: il 71,2% era in trattamento con diuretici (contro il 57,3% di quelli senza malattie cardiovascolari), l'80,5% erano in trattamento con agenti antiaggreganti (vs 48,1%), il 69,5% con beta-bloccanti (vs 35,9%), e il 79,6% con statine (vs 54,6%). Unica

eccezione era che un numero minore di pazienti con malattia cardiovascolare stavano assumendo farmaci calcio-antagonisti (55,7% vs 65,5%). Il 56,7% di tutti i pazienti assumeva insulina.

A 2 mesi dalla randomizzazione, l'84,1% di pazienti nel gruppo aliskiren stava assumendo aliskiren al dosaggio più alto e l'86,3% dei pazienti nel gruppo placebo era ancora in trattamento ( $p=0,006$ ). A 1 anno, l'84,6% dei partecipanti ancora in vita assegnati ad aliskiren stavano prendendo il farmaco in studio rispetto all'87,3% di quelli assegnati al placebo ( $p<0,001$ ). A 2 anni, tali percentuali erano 74,1% e 78,7% ( $p<0,001$ ), rispettivamente, ed a 3 anni, il 65,7% e il 70,1% ( $p=0,009$ ).

Un totale di 123 pazienti nel gruppo aliskiren (2,9%) e 99 nel gruppo placebo (2,3%) sono stati persi al *follow-up* e le informazioni sullo *status* erano disponibili per 98,3% dei pazienti nel periodo di *follow-up* in entrambi i gruppi di studio.

L'*outcome* primario cardiorenale si è verificato in 783 partecipanti nel gruppo aliskiren (18,3%) e 732 nel gruppo placebo (17,1%). L'HR per questo *outcome* nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo era 1,08 (IC 95%, 0,98-1,20,  $p=0,12$ ). I pazienti con una potassiemia basale  $\geq 5,0$  mmol/l avevano un maggiore rischio di *outcome* primario con aliskiren rispetto al placebo, se confrontati con i pazienti con un livello di potassio  $< 5$  mmol/l.

L'*outcome* cardiovascolare secondario si è verificato in 590 partecipanti nel gruppo aliskiren (13,8%) e 539 nel gruppo placebo (12,6%), HR nel gruppo aliskiren è stato 1,11 (0,99-1,25;  $p=0,09$ ). Tutti i componenti dell'*endpoint* cardiovascolare, con l'eccezione del ricovero non programmato per scompenso cardiaco, si sono verificati più frequentemente nel gruppo aliskiren, e l'eccesso di pazienti che avuto un arresto cardiaco con rianimazione (19 nel gruppo aliskiren vs 8 nel gruppo placebo) è risultato significativo ( $p=0,04$ ).

L'*outcome* secondario renale composito si è verificato in 257 partecipanti nel gruppo aliskiren (6,0%) e 251 nel gruppo placebo (5,9%), l'HR nel gruppo aliskiren è stato 1,03 (0,87-1,23;  $p=0,74$ ). Non sono emerse differenze significative tra i gruppi per nessuno dei componenti dell'*endpoint* renale. Il numero di morti per tutte le cause non differiva significativamente tra i gruppi di studio. Il numero di morti definite come improvvise (o presunte tali) era di 119 nel gruppo aliskiren e 102 nel gruppo placebo.

La pressione arteriosa è aumentata durante il *follow-up*, ma l'aumento complessivo è stato inferiore nel gruppo aliskiren rispetto a quello placebo (differenza tra i gruppi: 1,3 mmHg sistolica e 0,6 mmHg diastolica). I minimi quadrati medi dell'aumento della pressione sistolica tra il basale e i 6 mesi era di 1,5 mmHg (1,0-2,0) nel gruppo aliskiren rispetto a 3,4 mmHg (2,9-3,9) nel gruppo placebo, con una differenza di 1,9 mmHg (1,2-2,6,  $p<0,001$ ). La variazione della pressione diastolica era di -0,2 mmHg (-0,5 a 0,0) vs 0,7 mmHg (0,5-1,0), con una differenza di 1,0 mmHg (0,6-1,4,  $p<0,001$ ).

Il rapporto urinario albumina-creatinina risultava minore con aliskiren rispetto al placebo (differenza tra i gruppi, 14 punti percentuale; 11-17). Il decremento rispetto al basale a 6 mesi era del 16% (13-18%) con aliskiren rispetto al 5% (3-8%) con placebo, per una differenza di 11 punti percentuali (7-15,  $p<0,001$ ).

Durante lo studio, 1.445 pazienti assegnati ad aliskiren (33,8%) e 1218 assegnati al placebo (28,4%) hanno interrotto il trattamento assegnato in modo permanente per una ragione diversa dalla morte ( $p=0,001$ ). Nel gruppo aliskiren, 563 pazienti (13,2%) hanno interrotto il farmaco in studio a causa di un evento avverso, rispetto a 437 pazienti (10,2%) del gruppo placebo ( $p<0,001$ ).

L'iperkaliemia è stata l'evento avverso più comunemente segnalato dai ricercatori e quello che più comunemente ha portato alla sospensione del farmaco. Durante lo studio sono stati eseguiti prelievi ematici a cadenza regolare per valutare i livelli sierici di potassio. Il numero di pazienti con livello sierico di potassio massimo compreso tra 5,5 e 6,0 mmol/l era 907 nel gruppo aliskiren (21,2%) e 723 nel gruppo placebo (16,9%) mentre i pazienti con valori  $\geq 6,0$  mmol/l erano 479 (11,2%) e 308 (7,2%), rispettivamente ( $p<0,001$  per entrambi i confronti).

L'incidenza di un livello sierico di potassio  $> 5,0$  mmol/l nel corso dello studio è stata del 15% più alta tra i pazienti con un velocità di filtrazione glomerulare (GFR) basale  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> rispetto a quelli con un GFR più alto. Insufficienza renale e ipotensione sono stati più comunemente riportati nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e sono stati, per frequenza, il secondo e il terzo evento avverso causa di sospensione del farmaco. Lo *stroke* è stato la causa più comunemente registrata di interruzione dell'aliskiren (in 25 pazienti nel gruppo aliskiren e 18 in gruppo placebo). Segnalazioni di ipoglicemia sono state leggermente

più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo, considerando comunque che il controllo glicemico globale dal basale alla fine dello studio è rimasto quasi identico tra i due gruppi. La diarrea è stato un evento avverso comune ma è stata una causa non frequente di interruzione del farmaco.

Dalle analisi *ad interim*, si è registrato un rischio apparentemente di *ictus* più alto nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo (HR 1,34; 1,01-1,77;  $p=0,044$ ). Dopo la chiusura dello studio e l'identificazione di ulteriori 392 pazienti con evento primario (tra cui 72 pazienti con *stroke* accertato), l'effetto complessivo neutro di aliskiren è stato confermato, l'*effect size* per l'*ictus* è stato ridotto, e il valore di  $p$  non risultava più significativo.

In media la pressione sanguigna è aumentata nel corso dello studio in entrambi i gruppi, anche se in maniera minore nel gruppo aliskiren (differenza tra i gruppi, 1,3/0,6 mmHg). Tuttavia, non è emerso nessun miglioramento nell'*outcome* composito primario, suggerendo che probabilmente fattori come iperkaliemia, insufficienza renale, ipotensione svolgano un ruolo nel compensare l'effetto positivo del trattamento. La raccomandazione del Comitato per la sicurezza e il controllo per la risoluzione anticipata di aliskiren si è basata sulla valutazione che l'aumento del rischio di eventi avversi nel gruppo aliskiren non è compensato da una riduzione degli eventi cardiovascolari e renali. Al momento della chiusura dello studio, con circa il 69% degli eventi previsti, la stima puntuale per l'*endpoint* primario composito (HR 1,09, 0,97-1,22) era a favore del gruppo placebo (blocco singolo del SRAA). Un aumento del rischio di *ictus* nel gruppo aliskiren era evidente al momento dell'analisi *ad interim*, anche se il valore nominale di  $p$  non era più significativo dopo la chiusura dello studio.

Aliskiren, quando aggiunto allo standard di cura del blocco del sistema renina-angiotensina in pazienti ad alto rischio affetti da diabete di tipo 2, non ha ridotto gli outcome cardiovascolari e/o renali rispetto al placebo e ha invece comportato un aumento del numero di eventi avversi.

**Parole chiave:** aliskiren, diabete di tipo 2, RCT.

**Conflitto d'interesse:** Lo sponsor (Novartis) ha raccolto, gestito e analizzato i dati con la sorveglianza da parte di un comitato indipendente. Alcuni degli Autori erano dipendenti di Novartis.

**Riferimento bibliografico:**

Parving H-H, et al. Cardiorenal End Points in a Trial of Aliskiren for Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2204-13.

### **Dermatite telaprevir\*-correlata**

*A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi*

Il trattamento dell'infezione da HCV con interferone pegilato (peginterferon) e ribavirina è associato a comparsa di dermatiti o eruzioni cutanee nel 30% dei casi. L'aggiunta di telaprevir (un inibitore delle proteasi di HCV) al trattamento aumenta significativamente la frequenza della risposta virale nei pazienti con infezione HCV di genotipo 1. Durante gli studi di fase 2, il 41-61% dei pazienti ha sviluppato eruzioni cutanee e il 5-8% ha interrotto la terapia. Pertanto gli studi di fase 3 hanno incluso ulteriori indagini per valutare meglio l'incidenza, le caratteristiche cliniche, la severità e i fattori di rischio per le reazioni cutanee osservate.

L'obiettivo dello studio è stato valutare l'incidenza, il tipo e la severità delle reazioni cutanee eczematose associate alla terapia con telaprevir.

Le caratteristiche demografiche, il genotipo HLA, i parametri farmacocinetici e le mutazioni del gene MDR1 che possono influenzare il profilo farmacocinetico di telaprevir sono stati confrontati fra i pazienti in trattamento con telaprevir con o senza reazioni cutanee. Sono stati analizzati i dati di 3 studi internazionali di fase 3. Gli investigatori hanno classificato le reazioni sulla base della diffusione e della morfologia: a) grado 1 (lieve): eruzioni cutanee localizzate; b) grado 2 (moderato): eruzioni diffuse che coinvolgono fino al 50% della superficie corporea;

c) grado 3 (grave): reazioni generalizzate che ricoprono più del 50% della superficie corporea o che si manifestano come bolle, vescicole, porpora, distacco dell'epidermide o erosioni della mucosa. In un più ampio studio di fase 3 è stata effettuata una valutazione retrospettiva di tutti gli eventi cutanei di particolare interesse, definiti come ogni eruzione cutanea che ha portato all'interruzione del trattamento e tutte le reazioni di grado 3. Il protocollo ha incluso consulenze dermatologiche, fotografie, biopsie cutanee, e indagini di laboratorio inclusi ematocrito, carica virale, e test epatici.

Sono stati analizzati 1346 pazienti trattati con peginterferon/ribavirina + telaprevir e 764 pazienti trattati con peginterferon/ribavirina + placebo. Sono stati, inoltre, analizzati 556 soggetti assegnati ad un trattamento di 12 settimane con peginterferon/ribavirina + telaprevir per valutare la correlazione tra le reazioni cutanee e le concentrazioni plasmatiche di telaprevir, peginterferon e ribavirina allo *steady-state* (settimane 4 o 8). Infine è stata effettuata un'analisi genetica per valutare l'assetto HLA e la presenza di polimorfismi su singolo nucleotide (SNP) di MDR1.

Negli studi di fase 3 le reazioni cutanee avverse si sono verificate più frequentemente con il trattamento peginterferon/ribavirina + telaprevir (56%) rispetto al gruppo placebo+peginterferon e ribavirina (34%, IC 95% della differenza di rischio [*Risk Difference, RD*], 17 - 27%). Le reazioni cutanee gravi sono risultate più frequenti nei soggetti trattati con telaprevir (3,7% vs 0,4%, 2,0 - 4,3%) così come l'interruzione del trattamento con telaprevir o placebo a causa di eventi cutanei (6,4% vs 0,4%, 4,6 - 7,3%). Solo lo 0,8% dei pazienti trattati con telaprevir e lo 0,4% di quelli trattati con placebo ha interrotto tutti e 3 i farmaci a causa delle eruzioni cutanee -0,6% - 1,1%). Sono stati analizzati un totale di 221 casi di eruzioni cutanee, comprendenti 151 (68%) attraverso fotografie, 131 (59%) tramite valutazione dermatologica e 84 (38%) risultati di biopsie cutanee. Nello studio più ampio gli eventi cutanei di particolare interesse si sono osservati in 56 pazienti su 727 di quelli ricevuti telaprevir (7,7%) e 3 su 361 di quelli trattati con placebo (0,8%) (4,6 - 9,2%). Le fotografie erano disponibili per 45 soggetti (80%) e le biopsie per 36 (64%) dei 56 casi correlati con telaprevir.

Quasi tutte le fotografie mostravano una componente eczematosa (39/41; 95%), che è stata denominata come dermatite telaprevir-correlata. Sette pazienti (17%) mostravano anche aspetto maculo papulare e 4 (10%) un aspetto papuloso-lichenoidale. Il prurito è stato riportato da 53 casi su 56 soggetti trattati con telaprevir (95%). Sono state, inoltre, comunemente osservate xerosi, escoriazioni e lichenificazioni.

Delle 36 biopsie cutanee ottenute dai pazienti trattati con telaprevir, 34 (95%) presentavano dermatite spongiosa, che spesso comprendeva spongiosi epidermica e infiltrato linfocitico perivascolare superficiale. Gli eosinofili erano presenti occasionalmente tranne un caso di infiltrato ricco in eosinofili. Tredici delle 34 biopsie (38%) mostravano anche dermatite vacuolare dell'interfaccia (dermo-epidermica) bassa intensità e irregolarità. Non è stata osservata apoptosi o necrosi dei cheratinociti, solo un paziente al quale era stata diagnosticata la sindrome di Stevens-Johnson (SJS)\*\* ha mostrato una dermatite vacuolare dell'interfaccia con numerosi cheratinociti apoptotici e necrotici.

La dermatite telaprevir-correlata può manifestarsi in ogni momento del periodo di trattamento (mediana di 15 giorni, *range* 4-41 giorni). Tra gli 869 soggetti trattati con peginterferon/ribavirina + telaprevir e i 182 trattati con peginterferon/ribavirina + placebo con un limitato coinvolgimento cutaneo iniziale, rispettivamente 69 (7,9%) e 4 (1,9%) sono passati ad un grado moderato e 18 (2,1%) e 0 ad un grado grave.

Tra i 178 soggetti trattati con peginterferon/ribavirina + telaprevir e i 31 trattati con peginterferon/ribavirina + placebo con un moderato coinvolgimento cutaneo iniziale, rispettivamente 12 (0,7%) e 1 (0,3%) sono passati ad un grado grave.

La guarigione delle dermatiti è risultata lenta anche tra i pazienti che hanno interrotto la terapia (tempo di risoluzione mediano: 44 giorni, *range* 1-504 giorni).

Usando il registro europeo delle reazioni avverse cutanee gravi (RegiSCAR) sono stati valutati i 221 casi per determinare se erano presenti casi di reazioni avverse cutanee gravi. Ci sono stati 1 caso definito, 1 probabile e 1 possibile di SJS. Il caso definito si è manifestato 11 settimane dopo l'ultima dose di telaprevir ed è stato considerato non correlato alla terapia. Gli altri 2 casi si sono verificati durante la terapia con telaprevir.

Sono stati riportati 1 caso definito, 2 probabili e 8 possibili casi di sindrome DRESS (*Drug Reaction (or Rash) with Eosinophilia and Systemic Symptoms*)#. Di questi 7 sono stati ricoverati, la guarigione è stata riportata per 10 soggetti mentre il rimanente paziente è stato

perso durante il *follow-up*. Erano disponibili i dati farmacocinetici di telaprevir per 6 degli 11 casi di sospetta DRESS ed è emerso che le concentrazioni plasmatiche del farmaco non erano differenti rispetto a quelle della popolazione analizzata.

L'incidenza di dermatite telaprevir-correlata è risultata significativamente maggiore nei soggetti al di sopra di 45 anni, BMI <30 kg/m<sup>2</sup>, razza bianca, e riceventi terapia per HCV per la prima volta ( $p \leq 0,03$ ). Tuttavia l'impatto di questi fattori sul rischio è risultato modesto. Gli studi farmacocinetici non hanno mostrato correlazioni significative tra l'incidenza di reazioni cutanee estese durante terapia con telaprevir o placebo e le concentrazioni plasmatiche di telaprevir ( $p=0,48$ ), peginterferon ( $p=0,54$ ) o ribavirina ( $p=0,56$ ).

L'analisi genetica è stata eseguita su 187 pazienti: si trattava di soggetti *naïve* inclusi negli studi di fase 2 o 3 e che non hanno manifestato reazioni avverse cutanee gravi. Dal confronto di 114 pazienti con reazione cutanea di qualsiasi severità con 73 controlli che non hanno avuto reazioni cutanee non è emersa alcuna associazione significativa nel confronto di 143 alleli. Dato che l'associazione con l'HLA è stato descritto soprattutto in soggetti con reazioni gravi, sono stati successivamente confrontati 59 soggetti con eruzione estesa, 55 con eruzione cutanea poco estesa e 73 senza eruzioni: 5 alleli sono risultati significativi e 2 di questi (B\*4402 e DQB1\*0202) sono stati identificati come fattori di rischio per reazioni cutanee gravi (OR: 2,43 e OR: 2,01 rispettivamente).

Sono stati identificati 50 SNP nel gene MDR1, soprattutto nelle posizioni C3435T e C1236T in circa il 40% della popolazione. I genotipi MDR1 C3435T e C1236T erano presenti nei pazienti trattati con peginterferon/ribavirina + telaprevir che presentavano reazioni gravi ( $n=12$ ), moderate ( $n=11$ ) o nessuna reazioni ( $n=10$ ) e nei pazienti trattati con peginterferon/ribavirina + placebo senza eruzioni ( $n=11$ ): nessuna associazione è stata osservata tra la presenza di un determinato SNP e la severità della reazione cutanea.

La dermatite telaprevir-correlata si verifica nella maggior parte dei soggetti trattati con questo farmaco. E' una dermatite eczematosa che differisce nei tempi e nel modo di comparsa rispetto alle comuni eruzioni cutanee associate all'uso di farmaci. L'incidenza di DRESS e SJS richiede una particolare vigilanza verso i pazienti in trattamento con telaprevir.

I punti di forza dello studio sono rappresentati dalla raccolta dei dati tramite un questionario standardizzato, la frequente disponibilità di immagini cliniche, valutazioni dermatologiche e di biopsie cutanee e il lavoro in cieco. Le limitazioni sono quelle inerenti uno studio osservazionale: non è stato possibile valutare l'effetto dei trattamenti topici (emollienti, corticosteroidi) che potrebbero aver alterato l'estensione della dermatite telaprevir-correlata. Inoltre, alcune indagini di laboratorio sono state effettuate su un numero limitato di soggetti.

**Parole chiave:** telaprevir, dermatite, eventi avversi.

**Conflitto di interesse:** Lo studio è stato finanziato da Vertex Pharmaceuticals e Janssen Pharma. Alcuni autori sono dipendenti da queste Aziende farmaceutiche. Gli altri autori hanno ricevuto finanziamenti e/o sono consulenti di diverse Aziende farmaceutiche, incluse le Aziende sponsor dello studio.

**Riferimento bibliografico:**

Roujeau JC. et al. Telaprevir-Related Dermatitis. *Arch. Dermatol.*, 2012.  
doi:10.1001/jamadermatol.2013.938.

**Note:**

\* *Telaprevir è stato approvato ad Ottobre 2011 dall'EMA per il trattamento dell'epatite di tipo C, in associazione a peginterferon alfa e ribavirina. Non è ancora a disposizione in Italia.*

\*\* *DRESS Syndrome: E' una grave sindrome su base immunologica, caratterizzata eruzioni cutanee, febbre, infiammazione degli organi interni, linfadenopatia, e le caratteristiche anomalie ematologiche come eosinofilia, trombocitopenia e linfocitosi atipica. La sindrome presenta una mortalità del 10%.*

# *SJS: E' una grave sindrome su base immunologica, che può provocare morte e che provoca distacco del derma dall'epidermide. La patogenesi sembra sia dovuta ad una reazione da ipersensibilità.*

**Conseguenze intenzionali e non intenzionali dei procedimenti legali per la commercializzazione off-label di gabapentin<sup>S</sup> a pazienti con disturbo bipolare***A cura della Dott.ssa Francesca Groppa*

Negli ultimi anni sono aumentati i procedimenti legali nei confronti di industrie farmaceutiche per commercializzazione *off-label*. Le conseguenze sulle prescrizioni e sulla spesa non sono note. I medici possono effettuare prescrizioni *off-label*, secondo le normative di ciascun Paese. Ciò avviene soprattutto per il trattamento di forme tumorali, la gestione del dolore cronico e la malattia mentale, per le evidenze scientifiche che supportano l'uso di alcuni farmaci per indicazioni non approvate dalla FDA. I medici possono prescrivere farmaci anche in assenza di evidenze scientifiche, ad esempio per la similarità con altri farmaci per i quali esistono evidenze di efficacia per una data indicazione. Gabapentin è stato approvato inizialmente dalla FDA come terapia aggiuntiva dell'epilessia e successivamente come trattamento sintomatico della nevralgia post-erpetica. Nonostante le indicazioni, il suo mercato è aumentato fino a raggiungere un valore pari al miliardo di dollari nel 2000, grazie soprattutto a indicazioni *off-label*: disturbo bipolare, gestione del dolore da varie cause, sclerosi laterale amiotrofica, disturbo da deficit di attenzione e iperattività, emicrania, convulsioni da sospensione di alcol e droghe, sindrome delle gambe senza riposo e come monoterapia dell'epilessia. Nel 2002 è iniziato un procedimento legale nei confronti di Parke-Davis (in seguito acquisita da Pfizer) per commercializzazione illegale del farmaco.

L'obiettivo dello studio è quello di determinare se la causa legale per la commercializzazione *off-label* di gabapentin e la conseguente risonanza mediatica abbiano influenzato le quote di mercato, le prescrizioni, le sostituzioni con altri antiepilettici e la spesa per questi farmaci in pazienti con diagnosi di disturbo bipolare.

Nello studio è stato valutato su scala nazionale un campione di pazienti affetti da disturbo bipolare, utilizzando i dati di beneficiari di *Medicare* (assicurazione pubblica per anziani e disabili) e di *Medicaid* (assicurazione sanitaria pubblica per la popolazione a basso reddito), da Gennaio 2001 a Dicembre 2005. Si è scelto di valutare questi pazienti perché l'utilizzo *off-label* di gabapentin per questa indicazione non è supportato da evidenze scientifiche. È stata identificata una popolazione di pazienti di età >18 anni, rilevata in *Medicaid* e *Medicare* per tutta la durata dello studio. Questa ha incluso pazienti bipolari con grave disabilità, gran parte dei quali considerati disabili permanenti; la coorte è stata limitata a quelli che avevano almeno una diagnosi di disturbo bipolare (secondo ICD-9) in regime di ricovero o con due diagnosi ambulatoriali durante lo studio. Inoltre sono state analizzate le prescrizioni di farmaci dichiarate in *Medicaid*, per misurare la quota di mercato, di utilizzo e di spesa per i farmaci in esame. Queste dichiarazioni includevano un identificatore univoco per paziente, il *National Drug Code*, la data di dispensazione, il numero di unità dispensate (es. numero di compresse), la fornitura giornaliera e la quota rimborsata. Sono stati presi in considerazione numerosi antiepilettici: i più vecchi quali sodio valproato, acido valproico e carbamazepina, che erano stati approvati per il disturbo bipolare o che avevano evidenze scientifiche favorevoli a riguardo; tre farmaci (topiramato, levetiracetam e oxcarbazepina) che non avevano evidenze d'efficacia per la suddetta indicazione; la lamotrigina, dato che nel Giugno 2003, la FDA ha approvato il suo impiego come terapia di mantenimento nella sindrome bipolare, l'evento è stato introdotto nell'analisi come secondo intervento. È stato utilizzato un disegno a serie temporali interrotte\* che è il più solido disegno disponibile per studi nei quali un gruppo di controllo non è disponibile. L'intervento è stato indicizzato all'inizio della causa legale nel Marzo 2002. È stata inoltre condotta una ricerca nel database LexisNexis\*\* per articoli comparsi su giornali o in internet fra Gennaio 1996 e Dicembre 2005, contenenti le parole "Neurontin" (nome commerciale di gabapentin, ndr) e "off-label".

Gli *outcome* erano: la quota di mercato mensile, calcolata come la frazione rappresentata da ogni antiepilettico sul totale delle prescrizioni; l'utilizzo complessivo di antiepilettici; l'utilizzo di gabapentin. È stata definita la spesa totale per gli antiepilettici e quella di ogni farmaco, entrambe ogni 1000 prescrizioni/mese e la spesa ogni 1000 pazienti/mese.

I pazienti in studio erano 3004, 62% dei quali di sesso femminile, età media 48 anni (21-92), 83% caucasici. Durante il primo anno dello studio, hanno assunto in media 10,8 farmaci. Utilizzando i dati dei 14 mesi precedenti la causa legale, è stato definito il livello basale e la

pendenza della quota di mercato e della spesa per antiepilettici/1000 pazienti/mese: gabapentin era al secondo posto fra gli antiepilettici più prescritti dopo il valproato sodico, con una quota di mercato stabile fra il 21,4% e il 22,6%. Tuttavia, c'è stata un'improvvisa diminuzione, dopo l'inizio del procedimento legale, fino a raggiungere il 15,4% al termine dello studio, con una riduzione relativa del 28% (tendenza -0,16% al mese,  $p < 0,001$ ). Le prescrizioni sono state ridotte da 108 a 90/1000 pazienti/mese. L'utilizzo di lamotrigina, che era stabile al 2,5% prima della causa, è aumentato di 0,19%/mese ( $p < 0,001$ ) e ha continuato ad aumentare dopo essere stato approvato dalla FDA per il disturbo bipolare, raggiungendo il 13,5% alla fine del periodo di osservazione. Anche la quota di mercato di topiramato, oxcarbazepina e levetiracetam è aumentata consistentemente dall'inizio dello studio. La tendenza ascendente mensile rilevata per la lamotrigina di 0,43% ( $p < 0,001$ ) è proseguita dopo l'inizio della causa, per poi ridursi dal momento in cui il farmaco ha ricevuto l'approvazione dalla FDA (variazione di tendenza -0,41%,  $p < 0,001$ ). Questo suggerisce che la riduzione di prescrizioni *off-label* in questa classe di farmaci non era correlata al procedimento legale. Complessivamente sembra che gli altri farmaci non approvati per il disturbo bipolare e la lamotrigina abbiano compensato molto del declino delle quote di mercato di gabapentin. Il mercato dei vecchi farmaci approvati ha avuto un declino stabile nel periodo precedente l'intervento (-0,32%/mese,  $p < 0,001$ ), che ha rallentato in seguito a questo (variazione della tendenza = 0,24%/mese,  $p = 0,01$ ). La spesa mensile per antiepilettici, che stava aumentando di 655,70\$/1000 pazienti/mese già prima del procedimento legale, ha avuto un ulteriore incremento in seguito (variazione della tendenza = 629,50\$/1000 pazienti/mese;  $p = 0,01$ ) che è continuato fino all'approvazione della lamotrigina. Questo era dovuto in gran parte alla sostituzione con antiepilettici più costosi. La spesa per gli altri farmaci senza indicazione stava aumentando di 1.356\$/1000 prescrizioni/mese prima della causa e quella per i vecchi antiepilettici approvati di 748\$/1000 prescrizioni/mese ( $p < 0,001$ ); in entrambi i casi il *trend* è proseguito.

Questi risultati permettono di affermare che i procedimenti legali per la commercializzazione *off-label* di farmaci e l'amplificazione dei media portano a conseguenze sia intenzionali che non intenzionali. Per gabapentin, in accordo con l'intento di proteggere le compagnie assicurative pubbliche dalla sua prescrizione fraudolenta, le conseguenze volute sono state la riduzione della quota di mercato e la sostituzione con antiepilettici alternativi. Tuttavia, c'è stato un incremento non voluto nella spesa totale per antiepilettici (+74%/1000 pazienti/mese), anche quelli non validati scientificamente; i prescrittori non hanno ridotto l'uso *off-label* in generale e non c'è stato incremento di utilizzo dei farmaci più vecchi, con brevetto scaduto. Sulla base della prevalenza annuale nazionale del disturbo bipolare (2,6%) e dell'incremento nella spesa immediatamente seguente l'intervento (7,554\$/1000 pazienti/anno,  $p = 0,01$ ), è stato stimato che l'aumento della spesa durante il periodo successivo alla causa è stato di molto superiore a 200 milioni di dollari: circa metà dei 430 milioni di dollari che Pfizer ha dovuto pagare alla conclusione del processo, senza tener conto delle altre patologie in cui il farmaco era utilizzato *off-label*. Lo studio ha numerose limitazioni, molte delle quali però non sembrano aver influenzato i risultati; per esempio: a) non è stato possibile misurare la spesa per la commercializzazione degli antiepilettici, quest'ultima interrotta per gabapentin in seguito alla pubblicazione di due studi randomizzati controllati sfavorevoli; b) durante lo studio, molti antipsicotici sono stati approvati per il disturbo bipolare (risperidone, quetiapina, ziprasidone, aripiprazolo), tuttavia l'analisi comprendente anche questi nuovi farmaci non ha modificato le conclusioni sugli antiepilettici; c) infine quella esaminata è una sottopopolazione particolarmente vulnerabile di pazienti con disturbo bipolare, per cui sono necessari altri studi per generalizzare i risultati. Il Dipartimento di Giustizia statunitense continua a citare le compagnie farmaceutiche per la commercializzazione *off-label*. Gli autori hanno evidenziato come sia necessaria maggior cautela, ulteriori studi sulle conseguenze delle azioni legali e consigliano di comunicare con le organizzazioni sanitarie, che a loro volta potrebbero suggerire ai medici prescrittori il comportamento da seguire, anziché affidarsi ai media per la diffusione delle informazioni.

Il procedimento legale per la commercializzazione *off-label* di gabapentin ha determinato una riduzione della quota di mercato del farmaco, un incremento della stessa per altri antiepilettici e un aumento sostanziale della spesa totale per questa categoria di farmaci.

**Parole chiave:** gabapentin; disturbo bipolare; uso *off-label*.

**Riferimento Bibliografico:**

Chace MJ et al. Intended and Unintended Consequences of the Gabapentin Off-Label Marketing Lawsuit Among Patients With Bipolar Disorder. *J Clin Psychiatry* 2012; 73 (11): 1388-94.

**Note:**

§ In Italia gabapentin è indicato come terapia aggiuntiva nel trattamento di attacchi epilettici parziali in presenza o in assenza di generalizzazione secondaria negli adulti e nei bambini dai 6 anni in poi. E' indicato in monoterapia nel trattamento delle convulsioni parziali parziali in presenza o in assenza di generalizzazione secondaria negli adulti e nei bambini dai 12 anni in poi. E' indicato nel trattamento del dolore neuropatico periferici: neuropatia diabetica e nevralgia postterpetica

\* **Serie temporali interrotte:** disegno in cui i dati sono raccolti più volte nel tempo prima e dopo un intervento/trattamento per indagare se questo ha un effetto significativamente maggiore della tendenza secolare sottostante. Lo scopo delle rilevazioni ripetute è quello di aumentare la validità interna del disegno, considerando la tendenza dei dati, piuttosto che la loro media.

\*\* **LexisNexis** è una banca dati full-text in ambito giuridico e finanziario.

**Dapagliflozin\* in monoterapia in pazienti con diabete *drug-naïve*: studio randomizzato-controllato a basse dosi**

A cura della Dott.ssa Tiziana Sinagra

L'iperglicemia correlata al diabete di tipo 2 è associata a insulino-resistenza e deficienza insulinica relativa o assoluta. La maggior parte dei trattamenti farmacologici per il diabete di tipo 2 agisce tramite meccanismi insulino-dipendenti, aumentando la produzione insulinica o migliorando il metabolismo glucidico. Tuttavia, più della metà dei pazienti non raggiunge un controllo glicemico sufficiente con questi farmaci. Un possibile meccanismo insulino-indipendente, rilevante per il diabete di tipo 2, è stato identificato nel co-trasportatore renale sodio-glucosio 2 (SGLT2), il quale media il riassorbimento della maggior parte del glucosio glomerulo-filtrato, prevenendo l'eliminazione di glucosio con le urine. Dapagliflozin è un inibitore di SGLT2 che ha mostrato un'efficacia dose-correlata nell'incrementare l'escrezione urinaria di glucosio, riducendone i livelli plasmatici e agendo sulla riduzione del peso corporeo, con un effetto massimale alle dosi di 2,5-10 mg/die.

L'obiettivo di questo studio è stato valutare l'efficacia e la sicurezza di dapagliflozin a tre bassi dosaggi (1; 2,5 e 5 mg al giorno), in soggetti *drug-naïve* con diagnosi recente di diabete di tipo 2, la cui iperglicemia era controllata in maniera subottimale con la dieta e l'esercizio fisico.

Questo studio è di fase 3, randomizzato in rapporto 1:1:1:1, doppio cieco, a gruppi paralleli, placebo-controllato della durata di 24 settimane, di valutazione degli effetti anti-iperglicemici di dapagliflozin in monoterapia come trattamento di prima linea in pazienti *drug-naïve* (non sottoposti a nessun trattamento) con diabete di tipo 2 inadeguatamente controllato. Lo studio è stato condotto in 36 centri tra settembre 2008 e gennaio 2010. Lo studio ha compreso 4 periodi: *screening* di 14 giorni, periodo iniziale in singolo cieco di trattamento con placebo di 14 giorni, trattamento in doppio cieco e *follow-up* di 4 settimane dopo il termine del trattamento o in seguito ad uscita dallo studio per la valutazione dei parametri di sicurezza. Le visite sono state effettuate a 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20 e 24 settimane. Il trattamento è rimasto in cieco per tutta la durata dello studio, tuttavia in caso di pazienti con scarso controllo glicemico sono stati stabiliti dei criteri di eleggibilità ad un trattamento di supporto in aperto con metformina: glicemia a digiuno (FPG) misurata presso un laboratorio centralizzato >15,0 mmol/l (>270 mg/dl) alle settimane 4-7, >13,3 mmol/l (>240 mg/dl) alle settimane 8-11 e >11,1 mmol/l (>200 mg/dl) alle settimane 12-24. I partecipanti allo studio sono stati soggetti di entrambi i sessi, di età compresa tra 18-77 anni, con inadeguato controllo glicemico [emoglobina glicosilata (HbA1c)  $\geq 7$  e  $\leq 10\%$ ]. Criteri di esclusione sono stati: livelli sierici di creatinina elevati [ $\geq 133,0$   $\mu\text{mol/l}$  ( $\geq 1,50$  mg/dl) per gli uomini e  $\geq 124,0$   $\mu\text{mol/l}$  ( $\geq 1,40$  mg/dl) per le donne], rapporto albumina/creatinina urinarie >1800 mg/g, AST (aspartato

aminotrasferasi) o ALT (alanina aminotrasferasi) >3 volte il limite superiore della norma (ULN), bilirubina totale >34,20 µmol/l (>2 mg/dl) o creatininchinasi >3 volte ULN. Sono stati inoltre esclusi i pazienti con storia di diabete insipido o sintomi indicativi di scarso controllo glicemico (poliuria, polidipsia), con patologie renali, epatiche, ematologiche, oncologiche, endocrine, psichiatriche, o reumatiche clinicamente rilevanti, con patologie o eventi cardiovascolari occorsi nei 6 mesi precedenti l'arruolamento o con ipertensione non controllata (pressione sistolica  $\geq 180$  e/o diastolica  $\geq 110$  mmHg). L'end-point primario di efficacia è stato il cambiamento in HbA1c dal basale a 24 settimane o all'ultima osservazione effettuata (LOCF, *Last Observation Carried Forward*). L'end-point secondario di efficacia ha incluso i cambiamenti dal basale del peso corporeo, della circonferenza vita, della FPG e della glicemia 2 ore dopo il pasto e la proporzione di pazienti che ha raggiunto un target di HbA1c <7%. Gli outcome di sicurezza hanno incluso i report degli eventi avversi (AEs) e degli eventi avversi seri (SAEs), interruzioni dello studio a causa di AEs. Eventi suggestivi di infezioni del tratto urinario o genitale sono stati riportati spontaneamente dai pazienti. Gli eventi ipoglicemici sono stati considerati maggiori se sintomatici e hanno richiesto assistenza e se associati ad una glicemia <3,00 mmol/l (<54 mg/dl); sono stati considerati minori gli eventi ipoglicemici sia sintomatici che asintomatici associati ad una glicemia <3,50 mmol/l (<63 mg/dl).

Un totale di 282 pazienti è stato randomizzato a dapagliflozin: al dosaggio di 1 mg (72 pazienti), 2,5 mg (74 pazienti) o 5 mg (68 pazienti) al giorno o placebo (68 pazienti) con una percentuale che ha completato il trattamento di 24 settimane compresa tra il 90,5 ed il 95,6%. Le caratteristiche demografiche al basale della popolazione in studio sono risultate simili tra i 2 gruppi, con un'età media di 53 anni, durata media di malattia di 1,38 anni (mediana 4,2 mesi) e con una HbA1c media di 7,9%. Durante il periodo di trattamento 19,1% dei pazienti nel gruppo placebo e 6,9; 4,1 e 5,9% dei pazienti nel gruppo dapagliflozin 1; 2,5 e 5 mg, rispettivamente, sono stati trattati con farmaci di supporto, dopo 4 settimane nel gruppo placebo e dopo 12 nei gruppi dapagliflozin. Per l'end-point primario, la riduzione media di HbA1c è stata significativamente maggiore nei gruppi dapagliflozin rispetto al placebo; il cambiamento medio aggiustato rispetto al basale è stato di +0,02%, -0,68%, -0,72% e -0,82% nei gruppi placebo, dapagliflozin 1; 2,5 e 5 mg, rispettivamente ( $p < 0,0001$  vs. placebo). La riduzione media in FPG dal basale è stata significativamente maggiore per tutti i gruppi dapagliflozin vs placebo; il cambiamento medio aggiustato rispetto al basale è stato +0,23 mmol/l (+4,1 mg/dl) e da -0,61 a -1,58 mmol/l (-11,0 a -28,5 mg/dl) per i gruppi dapagliflozin, rispettivamente. La proporzione di pazienti che ha raggiunto il target HbA1c <7% è stata significativamente più elevata per i pazienti nel gruppo dapagliflozin 1 mg vs. placebo (53,6 e 34,6%, rispettivamente;  $p = 0,0157$ ), così come per i gruppi dapagliflozin 2,5 e 5 mg ma in questi gruppi le differenze non sono state statisticamente significative (43,4 e 49,1%, rispettivamente). La riduzione media del peso corporeo è stata significativamente maggiore in ciascun gruppo dapagliflozin comparata al placebo; il cambiamento medio aggiustato rispetto al basale è stato -0,96 Kg per il gruppo placebo e da -2,64 a -2,69 Kg per i gruppi dapagliflozin. La proporzione di pazienti con un decremento del peso corporeo  $\geq 5\%$  nel gruppo placebo e nei gruppi dapagliflozin è stata 7,4; 23,6; 17,6 e 34,3%, rispettivamente. È stata osservata una riduzione media maggiore della circonferenza vita per i pazienti nei gruppi dapagliflozin vs placebo. Una proporzione simile di pazienti ha avuto più di 1 AE (60,3% nel gruppo placebo e da 57,4 a 58,3% nei gruppi dapagliflozin) Gli AEs riportati in  $\geq 5\%$  dei pazienti nei gruppi dapagliflozin sono stati: cefalea, nasofaringite, faringite e vertigini. Cefalea, ipertrigliceridemia e ipercolesterolemia sono stati riportati in  $\geq 5\%$  dei pazienti del gruppo placebo. Due pazienti hanno interrotto il trattamento a causa di AEs: uno nel gruppo dapagliflozin 1 mg ha presentato vampate di calore intermittenti e uno nel gruppo dapagliflozin 2,5 mg ha presentato dermatite allergica. Durante lo studio, sono stati riportati 4 SAEs (convulsioni, tubercolosi, leiomioma uterino e polmonite): 2 nel gruppo dapagliflozin 1 mg e 2 nel gruppo dapagliflozin 2,5 mg. AEs di particolare interesse hanno incluso ipoglicemia, riduzione della funzionalità renale, infezioni del tratto urinario o genitale e deplezione di volume (ipotensione, disidratazione, ipovolemia). Non sono stati riportati casi di compromissione o insufficienza della funzione renale, nefrotossicità o necrosi tubulare acuta nei gruppi dapagliflozin. Eventi suggestivi di infezioni del tratto urinario sono stati riportati in 6 pazienti (2,8%) del gruppo dapagliflozin e in 1 paziente (1,5%) del gruppo placebo. Eventi suggestivi di vulvovaginite, balanite o infezioni genitali sono state riportati in 8 pazienti (3,7%) del gruppo dapagliflozin e in 2 pazienti (2,9%) del gruppo placebo. La valutazione dei

parametri di laboratorio, inclusi sodio e potassio e della funzione renale (creatinina sierica e acido urico) non ha indicato cambiamenti clinicamente significativi rispetto al basale a 24 settimane; sono stati osservati piccoli incrementi nel valore medio di ematocrito nel gruppo dapagliflozin vs placebo. Le alterazioni degli enzimi epatici sono state poco rilevanti e bilanciate nei 2 gruppi. Questo studio dimostra l'efficacia di dapagliflozin e ne conferma il profilo di sicurezza già osservato in precedenti studi clinici.

Dapagliflozin alle dosi di 1; 2,5 e 5 mg al giorno si è dimostrato efficace nel ridurre i livelli di glicemia e il peso corporeo nel trattamento di pazienti drug-naïve con diabete mellito di tipo 2. La gestione dell'iperglicemia attraverso un meccanismo insulino-indipendente d'inibizione di SGLT2 rappresenta un approccio alternativo al trattamento di un'iperglicemia non adeguatamente controllata con la dieta e l'esercizio fisico.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato da Bristol-Myers Squibb e AstraZeneca, proprietari del brevetto.

**Parole chiave:** dapagliflozin, inibizione di SGLT2, diabete mellito di tipo 2.

**Riferimenti bibliografici:**

Bailey CJ et al. Dapagliflozin monotherapy in drug-naïve patients with diabetes: a randomized-controlled trial of low-dose range. *Diabetes Obes Metab.* 2012 Oct;14(10):951-9.

**Note:**

\*A novembre 2012 l'EMA ha approvato dapagliflozin con indicazione per il trattamento del diabete mellito di tipo 2. Dapagliflozin è indicato in mono-somministrazione orale giornaliera per migliorare il controllo glicemico, in associazione ad altri farmaci compresa l'insulina per la riduzione della glicemia o come monoterapia nei pazienti intolleranti alla metformina, sempre in aggiunta a dieta e attività fisica. Il farmaco non è ancora a disposizione in Italia.

**Estensione del trattamento con bevacizumab in seguito a progressione del cancro metastatico del colon-retto (ML18147): risultati di uno studio randomizzato di fase III**

A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

Secondo studi clinici randomizzati, l'aggiunta alla chemioterapia standard di bevacizumab, un anticorpo anti-VEGF, migliora gli esiti nei pazienti affetti da cancro metastatico del colon-retto, mai trattati prima con bevacizumab. Secondo studi osservazionali, l'aggiunta di bevacizumab ai vari protocolli chemioterapici porta ad una sopravvivenza media libera da progressione (Progression Free Survival, PFS) di 10-12 mesi. Attualmente, non vi sono schemi chemioterapici standard per quei pazienti la cui malattia progredisce dopo un trattamento di I linea metastatica. Pertanto, anche in accordo con le linee guida, il trattamento con bevacizumab può rappresentare una opzione terapeutica di seconda scelta. Tuttavia, solo studi osservazionali non randomizzati (*BriTE* e *ARIES*) hanno mostrato un prolungamento della sopravvivenza nei pazienti che hanno continuato ad assumere bevacizumab più chemioterapia standard dopo progressione della malattia rispetto ai pazienti che ne hanno sospeso l'assunzione. Tali risultati non sono ancora stati confermati da studi randomizzati.

Lo studio clinico ML18147 di fase III ha valutato gli effetti dell'estensione del trattamento con bevacizumab sulla sopravvivenza complessiva in seguito a progressione del cancro metastatico del colon-retto nei pazienti che erano stati precedentemente trattati con bevacizumab più chemioterapia standard di I linea.

Lo studio clinico di fase III, prospettico, randomizzato e in aperto, è stato condotto dal 1 febbraio 2006 al 9 giugno 2010 presso 220 Centri di 15 Paesi, dove sono stati arruolati pazienti di età  $\geq 18$  anni, con diagnosi istologica di cancro metastatico del colon-retto, indice della qualità di vita (*performance status*) secondo l'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)\*\* compreso tra 0 e 2, tumore secondo i criteri della *Response Evaluation Criteria in*

*Solid Tumors* (RECIST)\*\*\* fino a 4 settimane prima dell'inizio dello studio, precedente trattamento con bevacizumab più chemioterapia standard di I linea (fluoropirimidina più oxaliplatino o irinotecan) e non candidati a metastasectomia primaria. I criteri di esclusione includevano diagnosi di progressione della malattia per più di 3 mesi dopo l'ultima somministrazione di bevacizumab e PFS <3 mesi o assunzione per meno di 3 mesi (consecutivi) di bevacizumab come trattamento di I linea.

Lo studio è cominciato nel 2006 in Germania e Austria. E' stato poi trasferito alla Roche nel 2008 al fine di includere altri Paesi, così da avere una adeguata potenza dello studio. Sono state, pertanto, apportate modifiche al disegno dello studio, che hanno riguardato l'*endpoint* primario da PFS a sopravvivenza complessiva (Overall Survival, OS); aumento del campione da 572 a 810 pazienti; inclusione di altri Centri per l'arruolamento e emendamento dei criteri di randomizzazione. Inizialmente, i pazienti sono stati, infatti, assegnati ad uno dei gruppi in studio mediante randomizzazione a blocchi permutati al fine di garantire il bilanciamento tra i gruppi e la stratificazione secondo lo schema chemioterapico seguito (irinotecan o oxaliplatino) e in base al *Köhne score*\*\*\*\* (0-2 vs 3 o 4). Dopo trasferimento in Roche, la randomizzazione è stata effettuata con il metodo di minimizzazione di Pocock e Simon, stratificando in base al regime chemioterapico di prima linea (irinotecan vs oxaliplatino), PFS ( $\leq 9$  mesi vs  $> 9$  mesi), tempo trascorso dall'ultima somministrazione di bevacizumab ( $\leq 42$  giorni vs  $> 42$  giorni) e indice ECOG (0 o 1 vs 2).

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere, in rapporto 1:1, fluorouracile in bolo o in infusione o capecitabina per via orale più irinotecan o oxaliplatino (a discrezione degli sperimentatori) con o senza bevacizumab 2,5 mg/kg/settimana (o 5 mg/kg/2 settimane o 7,5 mg/kg/3 settimane per via endovenosa). La II linea di trattamento è stata scelta in funzione della I linea (es. i pazienti sottoposti in prima linea a chemioterapia con oxaliplatino sono stati sottoposti in seconda linea a chemioterapia con irinotecan e viceversa).

L'*endpoint* primario ha riguardato la OS, data dal tempo intercorso dalla randomizzazione al decesso per qualsiasi causa, mentre gli *endpoint* secondari hanno riguardato la PFS, data dal tempo intercorso dalla randomizzazione alla progressione della malattia documentata o al decesso per qualsiasi causa; la OS dall'inizio del trattamento di I linea, data dal tempo intercorso dall'inizio del trattamento di I linea al decesso per qualsiasi causa; la migliore risposta complessiva valutata in base ai criteri RECIST e la sicurezza. L'analisi post-hoc ha incluso anche la valutazione dello stato della malattia, definito come remissione completa, remissione parziale, stabilizzazione o progressione della malattia secondo i criteri RECIST. Altri *endpoint* conoscitivi hanno incluso la valutazione della OS, la PSF e i trattamenti antitumorali in base allo stato (normale o mutato) di KRAS. La valutazione delle lesioni tumorali è stata eseguita entro 28 giorni dall'inizio dello studio e ogni 8-9 settimane fino alla progressione della malattia. I pazienti che hanno sospeso il trattamento prima della progressione della malattia e quelli che hanno completato il trattamento sono stati monitorati ogni 3 mesi dopo la fine della terapia per ottenere i dati relativi alla sopravvivenza, alle terapie antitumorali successivamente intraprese e all'evoluzione degli eventi avversi correlati al trattamento. Gli eventi avversi sono stati monitorati al primo ciclo di trattamento, prima di ogni ciclo e alla fine della terapia secondo il *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*.

Per l'analisi primaria dello studio ML18147, al fine di calcolare un *hazard ratio* (HR) di 0,77 (con un miglioramento della sopravvivenza media complessiva del 30%) con una potenza del 90% e un livello di significatività dello 0,05% (*unstratified long-rank test* e *Cox regression*) era necessario l'arruolamento di 810 pazienti per osservare 613 eventi. E' stata prevista, inoltre, una sopravvivenza media complessiva di 10 mesi nel gruppo controllo.

Un totale di 820 pazienti sono stati randomizzati a ricevere in rapporto 1:1 bevacizumab più chemioterapia (n=409) o chemioterapia da sola (n=411). Poiché un paziente non ha firmato il consenso informato, la popolazione "*intention-to-treat*" era di 819 pazienti. Il *follow-up* medio è stato di 9,6 mesi nel gruppo trattato con chemioterapia da sola (gruppo C) e 11,1 mesi nel gruppo trattato con chemioterapia+bevacizumab (gruppo C+B). La sopravvivenza complessiva media era di 11,2 mesi (IC 95%: 10,4-12,2) nel gruppo C+B vs 9,8 mesi (IC 95%: 8,9-10,7) nel gruppo C (HR: 0,81; IC 95%: 0,69-0,94; p=0,0062). Dopo il completamento del trattamento assegnato in maniera randomizzata, il 69% (n=275) dei 401 pazienti nel gruppo C+B e il 68% (n=277) dei 409 pazienti nel gruppo C hanno assunto uno o più trattamenti antitumorali successivi. A 96 pazienti è stato assegnato ancora bevacizumab [nell'11% (n=46) nel gruppo C+B e nel 12% (n=50) nel gruppo C] e a 326 farmaci anti-EGFR [rispettivamente

nel 39% (n=157) e 41% (n=169) dei casi]. Dei 616 pazienti di cui si conosceva lo stato del gene KRAS, coloro con KRAS normale [nel 70% (n=103) dei 148 pazienti nel gruppo C+B e nel 69% (n=114) dei 166 pazienti nel gruppo C] sono stati maggiormente esposti agli inibitori EGFR rispetto a coloro con KRAS mutato [nel 7% (n=12) dei 162 pazienti nel gruppo C+B e nel 9% (n=12) dei 135 pazienti nel gruppo C]. Un numero maggiore di pazienti con KRAS mutato ha ricevuto il trattamento con bevacizumab [nel 17% (n=28) dei pazienti nel gruppo C+B e nel 22% (n=30) nel gruppo C] rispetto a coloro con KRAS normale [nel 8% (n=12) dei pazienti nel gruppo C+B e nel 8% (n=14) nel gruppo C].

La PFS media era di 5,7 mesi (IC 95%: 5,2-6,2) nel gruppo C+B vs 4,1 mesi (IC 95%: 3,7-4,4) nel gruppo C (HR: 0,68; IC 95%: 0,59-0,78;  $p < 0,0001$ ). Il 5% (n=22) dei 404 pazienti trattati con C+B, che presentava una o più lesioni tumorali misurabili al basale, hanno mostrato una risposta al trattamento rispetto al 4% (n=16) dei pazienti trattati con C. Nell'analisi *post-hoc*, i pazienti che hanno presentato uno stato della patologia definito secondo i criteri RECIST sono stati 275 (68%) nel gruppo C+B rispetto a 220 (54%) nel gruppo C ( $p < 0,0001$ ).

La OS media dall'inizio del trattamento di I linea era di 23,9 mesi (IC 95%: 22,2-25,7) nel gruppo C+B vs 22,5 mesi (IC 95%: 21,4-24,5) nel gruppo C (HR: 0,90; IC 95%: 0,77-1,05;  $p = 0,17$ ).

Sebbene siano state osservate differenze nei valori di HR nella OS sia negli uomini che nelle donne, non vi è influenza di genere nel modello di Cox ( $p > 0,05$ ). L'analisi per sottogruppi ha mostrato, nel caso dello stato del gene KRAS conosciuto (n=616), che maggiori benefici in termini di sopravvivenza libera da progressione si sono avuti nel gruppo C+B nei pazienti con KRAS normale (HR: 0,61; IC 95%: 0,49-0,77;  $p < 0,0001$ ) rispetto ai pazienti con KRAS mutato (HR: 0,70; IC 95%: 0,56-0,89;  $p = 0,003$ ). I pazienti affetti da tumore con KRAS normale hanno mostrato una migliore OS nel gruppo C+B rispetto a quelli del gruppo C (HR: 0,69; IC 95%: 0,53-0,90;  $p = 0,005$ ), mentre non vi sono state differenze tra i gruppi nell'ambito dei pazienti con KRAS mutato (HR: 0,92; IC 95%: 0,71-1,18;  $p = 0,50$ ). Inoltre, lo status di mutazione del gene KRAS non è risultato predittivo dell'efficacia del trattamento con bevacizumab sia per la PFS sia per la OS (test per l'interazione negativo rispettivamente con  $p = 0,4436$  e  $p = 0,1266$ ).

L'esposizione media complessiva al trattamento è stata più lunga nel gruppo C+B con 4,2 mesi (2,0-7,2) rispetto al gruppo C con 3,2 mesi (1,7-5,2); la durata media al trattamento con bevacizumab è stata di 3,9 mesi (1,8-6,9).

In entrambi i gruppi, la percentuale di pazienti che ha manifestato reazioni avverse è risultata simile, con il 98% (n=394) nel gruppo C+B e il 99% (n=403) nel gruppo C. Gli eventi avversi più frequenti di grado 3-5 sono stati neutropenia, diarrea e astenia; quelli di particolare interesse, che si sono manifestati più comunemente nel gruppo C+B che nel gruppo C, sono stati emorragia, perforazione gastrointestinale e eventi tromboembolici venosi. In particolare, sono stati di grado 3-5 gli eventi avversi insorti nel 64% (n=255) e nel 57% (n=235) dei pazienti appartenenti rispettivamente al gruppo C+B e al gruppo C. In ogni gruppo, si sono verificati 11 casi di eventi avversi di grado 5 (corrispondenti al decesso dei pazienti), di cui 4 nel gruppo trattato con bevacizumab sono stati ritenuti correlati al trattamento [emorragia del tratto gastrointestinale superiore (n=1); accidente cerebrovascolare (n=1); morte improvvisa (n=1) e neutropenia (n=1)], mentre 3 nel gruppo trattato con chemioterapia da sola [perforazione intestinale (n=1); deterioramento del benessere fisico (n=1); insufficienza prerenale acuta (n=1)]. Gli altri eventi non sono stati ritenuti correlabili alla terapia in corso. Eventi avversi gravi si sono manifestati nel 32% (n=129) dei pazienti trattati con bevacizumab+chemioterapia e nel 33% (n=137) dei pazienti trattati con chemioterapia da sola. Tra gli eventi gravi, quelli più comuni sono risultati: diarrea (16 nel gruppo C+B vs 13 nel gruppo C), ipertensione (11 vs 7), dolore addominale (9 vs 6), neutropenia (7 vs 8), vomito (4 vs 7), embolia polmonare (4 vs 7), subileo (2 vs 7) e reazioni di ipersensibilità (1 vs 5). Il 16% (n=63) dei pazienti nel gruppo C+B ha sospeso il trattamento per insorgenza di eventi avversi in confronto al 9% (n=36) dei pazienti nel gruppo C. Nel primo gruppo, tutti i pazienti hanno interrotto sia la chemioterapia che l'assunzione di bevacizumab, ad eccezione di 10 pazienti (2%) che hanno sospeso solo il bevacizumab. I decessi non correlati alla progressione della malattia sono stati 23 (6%) nel gruppo trattato con bevacizumab e 22 (5%) nel gruppo trattato con chemioterapia da sola.

Lo studio ML18147 ha dimostrato che l'estensione del trattamento con bevacizumab in seguito a progressione del cancro metastatico del colon-retto nei pazienti che erano stati precedentemente trattati con bevacizumab più chemioterapia standard di I linea ha effetti benefici. In particolare, il bevacizumab migliora in maniera significativa la sopravvivenza complessiva e la sopravvivenza libera da progressione in confronto alla sola chemioterapia.

Gli autori hanno evidenziato alcuni aspetti importanti di tale studio. Innanzitutto, la scelta tra due "partner" chemioterapici (irinotecan o oxaliplatino), che era a discrezione degli sperimentatori, ha permesso di sottoporre i pazienti a vari regimi chemioterapici più bevacizumab, così come si verifica nella normale pratica clinica. Inoltre, poiché il bevacizumab, usato nel trattamento di I linea, è stato assunto anche nel trattamento di II linea, alla stessa dose, i benefici nella sopravvivenza potrebbero essere dovuti sia alla soppressione persistente del VEGF che alla sostituzione del partner chemioterapico. L'estensione del trattamento con bevacizumab dopo progressione della malattia pone il problema di un aumento del rischio di tossicità inaccettabile da bevacizumab. I risultati ottenuti suggeriscono, in realtà, che il profilo di sicurezza del bevacizumab più chemioterapia è analogo a quello evidenziato precedentemente nei pazienti mai trattati con bevacizumab. L'uso di bevacizumab in II linea metastatica è attualmente in corso di valutazione anche in altre forme di tumore, come quello della mammella e del polmone non a piccole cellule.

Nell'editoriale di accompagnamento, l'autore ha sottolineato che, seppure molte linee guida raccomandino l'associazione del bevacizumab alla chemioterapia standard di I e II linea, non è ancora ben definita quale debba essere la durata di tale trattamento, anche se le evidenze emergenti sono a favore di una durata prolungata della terapia anti-VEGF al fine di migliorare l'efficacia dell'agente biologico stesso. La valutazione degli effetti del bevacizumab in seguito a progressione della malattia richiede necessariamente la conduzione di studi clinici randomizzati, peraltro ben eseguiti, in quanto non sono sufficienti i risultati "provocatori" di studi osservazionali, che possono solo generare un'ipotesi, ma non dare origine ad un nuovo standard terapeutico. Tuttavia, l'autore riconosce l'importanza degli studi osservazionali, senza i quali tale questione non sarebbe mai stata affrontata in uno studio clinico. Ad ogni modo, i risultati ottenuti dallo studio ML18147 possono avvalorare, per taluni autori, l'idea che l'uso del bevacizumab in seguito a progressione del cancro metastatico del colon-retto possa rappresentare un nuovo standard terapeutico mentre, per altri, può non ritenersi così vantaggiosa una differenza nella sopravvivenza media complessiva di 1,4 mesi da un punto di vista farmacoeconomico. Infine, sarebbe importante l'identificazione di sottogruppi di pazienti che possono beneficiare maggiormente di una inibizione prolungata del VEGF.

**Parole chiave:** bevacizumab, cancro metastatico del colon-retto, RCT.

**Conflitti d'interesse:** Lo studio ML18147 è stato sponsorizzato da Roche. Alcuni autori sono consulenti o hanno ricevuto onorari da diverse aziende farmaceutiche (Roche, Boehringer Ingelheim, Sanofi-Aventis, Merck, Amgen, Bayer, Novartis).

**Riferimento bibliografico:**

Bennouna J et al; on behalf of the ML18147 Study Investigators. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013 Jan;14(1):29-37.

Grothey A. VEGF inhibition beyond tumour progression. *Lancet Oncol.* 2013 Jan;14(1):2-3.

**Note:**

\*\* La scala dell'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) è usata per la valutazione del grado di progressione della malattia e dell'influenza della malattia sulla capacità del paziente di svolgere le quotidiane attività. Tale scala va da 0 a 5, in cui 0 indica che il paziente è attivo, 1 che non è in grado di svolgere attività impegnative ma può ancora svolgere lavori di natura leggera o sedentaria, 2 che è in grado di prendersi cura di sé ma è incapace di svolgere qualsiasi attività, 3 che è in grado solo di prendersi cura di sé, 4 che è completamente disabile, 5 che è morto.

\*\*\* I criteri del Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) distinguono le lesioni neoplastiche in misurabili e non misurabili. La valutazione delle modifiche cui vanno incontro le lesioni tumorali nel corso del trattamento deve essere effettuata mediante esame clinico o istologico. La risposta al trattamento viene distinta in remissione completa (scomparsa delle lesioni tumorali), remissione parziale (riduzione delle lesioni tumorali di almeno il 30%), stabilizzazione (riduzione della lesione neoplastica

inferiore al 30%) e progressione (aumento superiore al 20% e comparsa di nuovi siti di malattia).

\*\*\*\* La classificazione di Köhne divide i pazienti in 3 gruppi prognostici (a basso, intermedio ed alto rischio) in base a vari fattori: indice ECOG, conta dei globuli bianchi, livelli di fosfatasi alcalina, localizzazione del tumore primario, numero delle sedi della patologia metastatica, ecc. I pazienti a basso rischio hanno una sopravvivenza media di 15 mesi, a rischio intermedio di 11 mesi e ad alto rischio di 6 mesi.

**L-Metilfolato in aggiunta agli Inibitori Selettivi del Reuptake della Serotonina (SSRI) nella terapia della depressione maggiore resistente al trattamento farmacologico: risultati di due studi randomizzati, doppio cieco, di confronto sequenziale-parallelo**

A cura della Dott.ssa Francesca Bedussi

Sempre più numerosi sono i dati della letteratura a supporto di una possibile associazione fra deficit di folati e depressione maggiore; da qui l'interesse a valutare una possibile efficacia terapeutica di acido folico e metaboliti, in monoterapia o in associazione ad altri antidepressivi, nel trattamento di questa patologia. L'attenzione crescente a questo problema è da leggersi alla luce del fatto che, nonostante lo sviluppo di nuovi farmaci, la metà dei pazienti affetti da depressione maggiore non va incontro a remissione dopo trattamento farmacologico monoterapico. Molte sono, quindi, le risorse impiegate nell'identificazione di nuove terapie efficaci, sicure e ben tollerate.

Valutare l'effetto dell'associazione di L-Metilfolato (forma biologicamente attiva del folato, che attraversa liberamente la barriera ematoencefalica e regola la produzione di tetraidrobiopterina BH<sub>4</sub>, cofattore chiave nella sintesi di serotonina, dopamina e norepinefrina) in pazienti affetti da depressione maggiore che non hanno risposto o hanno risposto solo parzialmente al trattamento con SSRI.

Sono stati svolti due studi distinti, multicentrici (degli 11 centri statunitensi partecipanti al primo studio, solo 6 sono stati selezionati per il secondo), randomizzati, doppio cieco, di confronto parallelo-sequenziale. I criteri d'inclusione erano: età compresa fra 18 e 65 anni, diagnosi di disordine depressivo maggiore secondo i criteri DSM-IV (allo *screening* ed alla prima visita), punteggio  $\geq 12$  al *Quick Inventory of Depressive Symptomatology - Self-Rated (QIDS-SR)*\* (allo *screening* ed alla prima visita), trattamento durante un episodio depressivo con SSRI a dosaggi adeguati ( $\geq 20$  mg/die di fluoxetina, citalopram o paroxetina;  $\geq 10$  mg/die di escitalopram;  $\geq 50$  mg/die di sertralina) per almeno otto settimane, assunzione di una dose stabile di SSRI nelle quattro settimane precedenti la prima visita dopo lo *screening*. I criteri di esclusione erano: allattamento, gravidanza, donne in età fertile che non assumono metodi contraccettivi scientificamente validati, una diminuzione  $>25\%$  della severità dei sintomi depressivi (valutata mediante QUIDS-SR) dallo *screening* alla prima visita, serio rischio di suicidio o omicidio ed instabilità clinica (valutazione medica), tossicodipendenza nei 6 mesi precedenti lo *screening*, anamnesi positiva per episodi maniacali, ipomania (anche indotta da antidepressivi), sintomi psicotici o convulsioni, riscontro di ipotiroidismo non trattato, mancato miglioramento dei sintomi previa inclusione in più di due studi clinici per antidepressivi durante un episodio depressivo maggiore, assunzione di integratori vitaminici o alimentari contenenti  $>400$   $\mu\text{g}$  di folato o  $>6$   $\mu\text{g}$  di vitamina B12.

Nel primo studio, articolato in due periodi di 30 giorni ciascuno, sono stati arruolati 148 pazienti con disordine depressivo maggiore resistente al trattamento farmacologico con SSRI. I pazienti sono stati randomizzati 2:3:3 a ricevere L-Metilfolato per 60 giorni (7,5 mg/die per 30 giorni, seguiti da 15 mg/die per ulteriori 30 giorni), placebo per 30 giorni seguito da L-Metilfolato (7,5 mg/die) per 30 giorni o placebo per 60 giorni. La terapia con SSRI è stata assunta a dosaggi costanti per tutta la durata del trattamento. Considerando la data della prima visita, i successivi controlli sono stati fissati ogni 10 giorni (ad ogni visita sono stati sottoposti al paziente i seguenti questionari: *Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D)*<sup>§</sup>, *QIDS-RD*, *Clinical Global Impressions scale (CGI)*<sup>+</sup>, per valutare la severità dei sintomi ed eventuali miglioramenti). Nel secondo studio, con disegno identico al primo (ad eccezione del

dosaggio di L-Metilfolato, pari a 15 mg/die durante entrambi i periodi di trattamento), sono stati arruolati 75 pazienti.

Dei 148 pazienti del primo studio (36 randomizzati a ricevere 7,5 mg/die di L-Metilfolato nella prima fase e successivamente 15 mg/die, 58 placebo - 7,5 mg/die L-Metilfolato, 54 placebo - placebo), 103 (69,9%) erano donne, l'età media era pari a 47,9 anni (DS=11,6), il punteggio medio al HAM-D era 19,7 (DS=4,7). Centodiciannove pazienti (80,0%) hanno completato lo studio. Tutti i pazienti stavano assumendo un SSRI nella fase di randomizzazione ed hanno continuato ad assumerlo durante l'intera durata dello studio (36 sertralina, 35 escitalopram, 35 fluoxetina, 32 citalopram, 10 paroxetina). Dei 75 pazienti del secondo studio (19 randomizzati a ricevere 15 mg/die di L-Metilfolato nella prima e nella seconda fase dello studio, 28 placebo - 15 mg/die di L-Metilfolato, 28 placebo - placebo) 53 (70,6%) erano donne, l'età media era pari a 48,4 anni (DS=12,1), il punteggio medio al HAM-D era 21,2 (DS=3,9). Sessantuno pazienti (81,3%) hanno completato lo studio.

Nel primo studio, non è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa per l'*outcome* primario (efficacia) fra i gruppi di trattamento 7,5 mg/die L-Metilfolato e placebo; bisogna, però, sottolineare che coloro i quali non avevano avuto un miglioramento della sintomatologia con 7,5 mg/die di L-Metilfolato nella prima fase dello studio, hanno avuto una maggior percentuale di remissioni nella seconda fase del trattamento, quando la dose di L-Metilfolato era stata cioè incrementata a 15 mg/die, rispetto al controllo (24,0% vs 9%); questo miglioramento non ha raggiunto la significatività statistica ( $p=0,1$ ). I dati di questo studio sono stati considerati per il disegno del successivo: nell'ipotesi che un tempo di trattamento più lungo con 15 mg/die di L-Metilfolato potesse dare efficacia maggiore, questo dosaggio è stato somministrato in entrambe le fasi del trattamento. Nel secondo studio, l'associazione di 15 mg/die di L-Metilfolato alla terapia con SSRI ha mostrato un'efficacia significativamente maggiore rispetto al gruppo randomizzato a ricevere placebo per entrambi gli *outcome* primari (tasso di risposta/remissioni e miglioramento dei sintomi della malattia, valutato tramite il questionario HAM-D) e secondari (severità dei sintomi, valutata mediante i questionari QIDS-SR e CGI), con una percentuale maggiore di remissioni (32,3% vs 14,6%,  $p=0,04$ ) ed un miglioramento più evidente al HAM-D (-5,58 VS -3,04,  $p=0,05$ ), al QIDS-SR (-4,7 vs -2,62,  $p=0,04$ ) ed al CGI (-0,92 vs 0,34,  $p=0,01$ ). Il numero di trattati necessari per valutare l'effetto favorevole dell'associazione di 15 mg/die di L-Metilfolato era pari approssimativamente a 6. Il trattamento è stato in entrambi gli studi ben tollerato, con un tasso di eventi avversi non significativamente maggiore nei trattati vs i controlli: peso, frazione di eiezione in posizione supina o in stazione eretta, pressione arteriosa diastolica e sistolica in posizione supina o in stazione eretta erano sovrapponibili nei diversi gruppi di trattamento. Nel secondo studio un paziente ha abbandonato il trattamento per la comparsa di sintomi maniacali.

L'associazione di 15 mg/die, ma non 7,5 mg/die, di L-Metilfolato ad una terapia antidepressiva con SSRI rappresenta una strategia terapeutica efficace, sicura e relativamente ben tollerata in pazienti affetti da depressione maggiore con risposta parziale o resistente al trattamento farmacologico.

Il riscontro degli stessi risultati in una coorte indipendente è, però, necessaria, così come ulteriori studi che indaghino il ruolo antidepressivo del L-Metilfolato.

I limiti dello studio, come sottolineato anche dall'editoriale di accompagnamento all'articolo, sono: la breve durata del trattamento che non ha permesso di ottenere dati definitivi relativi alla sicurezza del farmaco, il fatto che i risultati a nostra disposizione siano relativi unicamente all'associazione L-Metilfolato-SSRI, l'esclusione di alcune popolazioni di pazienti (età pediatrica ed adolescenti, pazienti affetti da malattia bipolare, depressione maggiore con psicosi, tossicodipendenti, comorbidità medica, donne con depressione perinatale).

**Conflitto di interesse:** Alcuni autori sono consulenti o hanno ricevuto finanziamenti da Aziende farmaceutiche.

**Parole chiave:** L-Metilfolato, depressione maggiore resistente, SSRI.

**Riferimento bibliografico:**

Papakostas GI et al. L-Methylfolate as Adjunctive Therapy for SSRI-Resistant Major Depression: Results of Two Randomized, Double-Blind, Parallel-Sequential Trials. *Am J Psychiatry*. 2012 Dec 1;169(12):1267-74.

Nelson JC. The Evolving Story of Folate in Depression and the Therapeutic Potential of L-Methylfolate. *Am J Psychiatry*. 2012 Dec 1;169(12):1223-5.

**Note:**

\*Scala di valutazione impiegata per la determinazione della gravità dei sintomi depressivi prima, durante e dopo il trattamento farmacologico. Consta di 16 quesiti, se il punteggio è  $\geq 9$  il paziente non ha risposto alla terapia, fra 6 e 8 vi è stata una risposta parziale, un punteggio  $\leq 5$  indica una risposta completa/remissione.

§ Scala che indaga 21 diverse aree determinanti per la valutazione dello stato depressivo del soggetto. Il punteggio è indice di una possibile depressione se è compreso tra 10 e 15 punti, di una depressione lieve se è compreso tra 16 e 25 punti, di depressione moderata se è compreso tra 26 e 28 punti, e di depressione grave se è maggiore di 28 punti.

+ Scala che valuta le condizioni psichiche globali considerando tre aree: gravità della malattia, miglioramento globale dei sintomi, efficacia dei farmaci rapportata ai loro effetti collaterali. Il punteggio relativo alla gravità della malattia va da 1=assenza di sintomi a 7=sintomi estremamente gravi, il miglioramento globale da 1=notevole miglioramento a 7=notevole peggioramento, l'efficacia del trattamento da 0=marcato miglioramento senza la comparsa di effetti collaterali a 4=nessun miglioramento o peggioramento ed effetti collaterali con peso superiore rispetto al beneficio apportato dalla terapia.

**L'efficacia e gli eventi avversi degli antimuscarinici per il trattamento della vescica iperattiva: network meta-analyses**

A cura del Dott. Gianluca Miglio

Gli antimuscarinici sono il trattamento farmacologico di scelta della vescica iperattiva (VI). Metanalisi convenzionali non sono riuscite a quantificare l'efficacia e gli eventi avversi dei diversi trattamenti disponibili.

In questa network meta-analyses sono stati considerati i dati di tutti i trial clinici randomizzati che hanno esaminato l'efficacia e gli eventi avversi degli antimuscarinici attualmente impiegati per il trattamento farmacologico della VI.

Per l'analisi dei dati di efficacia sono stati inclusi i *trial* che hanno confrontato almeno un antimuscarinico al placebo o a un altro antimuscarinico. Per la ricerca degli articoli sono state esaminate la *Cochrane Review* di Nabi et al., (*Cochrane Database Syst. Rev.* 2006:CD003781) e le metanalisi di Chapple et al., (*Eur. Urol.* 2005;48:5-26), Novara et al., (*Eur. Urol.* 2008;54:740-64) e Madhuvrata et al., (*Eur. Urol.* 2012;62:816-30). È stata poi condotta una ricerca in MedLine e in Scopus aggiornata al periodo giugno 2005-aprile 2012, usando come chiavi di ricerca combinazioni dei termini *urinary bladder, overactive, muscarinic antagonist* e associazioni libere di termini di testo. Un metodo simile è stato adottato per ricavare i dati sugli eventi avversi: la ricerca è stata aggiornata al periodo gennaio 2008-aprile 2012. I dati sono stati estratti da due ricercatori in modo indipendente e le discrepanze sono state risolte da un terzo. La *network meta-analysis* dei dati di efficacia è stata limitata ai 6 *outcome* (percezione di beneficio o miglioramento, episodi di urgenza minzionale/24 h, episodi di incontinenza/24 h, episodi di incontinenza da urgenza/24 h, minzioni/24 h ed episodi di nicturia/24 h) per i quali sono risultate sufficienti le informazioni. I farmaci sono stati classificati in base alla dose: fesoterodina 4, 8, 12 mg/die; imidafenacina<sup>a</sup> 0,2 mg/die; oxibutinina a rilascio immediato (RI) 2,5, 5, 7,5, 9, 10, 15 o 20 mg/die; oxibutinina a rilascio prolungato<sup>a</sup> (RP) 5, 10, 15, 20 o 30 mg/die; oxibutinina sistema transdermico (STD) 1,3, 2,6 o 3,9 mg/die; oxibutinina gel topico<sup>a</sup> 100 mg/g/die; propiverina RI 20, 30 o 45 mg/die; propiverina RP<sup>a</sup> 30 mg/die; solifenacina 2,5, 5, 10 o 20 mg/die; tolterodina RI 1, 2, 4, o 8 mg/die; tolterodina RP 4 mg/die; trospio cloruro 40, 60 o 90 mg/die. Per la *network-meta-analysis* gli eventi avversi sono stati definiti secondo il *Common Terminology Criteria for Adverse Events* v.3.0 (eventi avversi gastrointestinali, oculari/sulla vista, correlati al tratto urinario, neurologici, cardiaci, correlati al tratto

respiratorio e dermatologici) e la loro severità è stata stimata da esperti. Anche per l'analisi degli eventi avversi i farmaci sono stati classificati in base alla dose: darifenacina 3,75, 7,5, 15 o 30 mg/die; fesoterodina 4, 8 o 12 mg/die; imidafenacina 0,2 mg/die; oxibutinina 5, 7,5, 9, 10, 15 o 20 mg/die; oxibutinina STD 1,3, 2.6 o 3,9 mg/die; oxibutinina gel topico 100 mg/g/die; propiverina 20, 30 o 45 mg/die; solifenacina 2,5, 5, 10 o 20 mg/die; tolterodina 1, 2, 4, o 8 mg/die; trospio cloruro 40 o 60 mg/die. Gli *outcome* di ogni partecipante sono stati simulati campionandoli dalle distribuzioni normali degli *outcome* ricavate dai loro valori medi e deviazione standard (DS) riportati negli studi. Per tutti i bracci di trattamento sono stati quindi creati *set* di dati verosimili agli originali, che sono stati inseriti con un modello di regressione lineare. Per preservare la randomizzazione di ogni *trial* è stata inclusa una variabile indice per ogni studio che è servita per l'aggiustamento per le differenze tra i *trial* nei profili di rischio e nei *setup*. I dati relativi agli *outcome* dicotomici sono stati analizzati tramite regressione logistica con i farmaci e i dosaggi come covariabili. Dai modelli di regressione sono stati stimati gli *Odds Ratio* (OR) e gli IC 95% per il confronto placebo vs. trattamento. Per ognuna delle 7 categorie di eventi avversi e per ogni braccio di trattamento il numero degli eventi avversi è stato ponderato secondo l'opinione di esperti. I valori ottenuti sono stati sommati e poi divisi per il numero totale dei pazienti nel braccio di trattamento. In tal modo, sono stati determinati gli eventi avversi ponderati per paziente che ha ricevuto uno specifico trattamento. Anche per gli eventi avversi è stata realizzata un'analisi di regressione lineare dove i farmaci e i dosaggi sono stati usati come covariabili. Per la *trade-off analysis* sono stati consultati 5 esperti di urologia neurologica a cui è stato chiesto di creare una graduatoria del grado di importanza degli *outcome*: (1) episodi di urgenza minzionale/24 h (il più importante), (2) episodi di incontinenza da urgenza/24 h, (3) episodi di incontinenza/24 h, (4) minzioni/24 h, (5) percezione di beneficio o di miglioramento, e (6) episodi di nicturia per 24 h (il meno importante). Per ogni *outcome* e per ogni trattamento l'efficacia è stata standardizzata alla media di tutti gli *outcome* riportati. Ogni parametro di efficacia standardizzato è stato moltiplicato per l'inverso del grado di importanza, in modo da generare un parametro di efficacia per tutti gli *outcome*. Questo parametro di efficacia è stato diagrammato contro i risultati della *network meta-analysis* degli eventi avversi.

Degli 828 studi valutati per l'analisi dei dati di efficacia ne sono stati inclusi 76 (38 662 pazienti). In Tabella è riportata una sintesi dei dati analizzati e dei risultati ottenuti.

<i>Outcome</i> (Numero di farmaci, dosaggi o modalità di trattamento; numero di pazienti)	Placebo vs. farmaci, dosaggi o modalità di trattamento (OR; IC 95%; p)	
	Minimo	Massimo
Diminuzione delle minzioni/24 h (31; 32 020)	Oxibutinina RI 2,5 mg/die (1,8; -0,28 - 3,88; 0,090)	Fesoterodina 12 mg/die (-1,59; -3,15 - -0,03; 0,046)
Diminuzione degli episodi di incontinenza/24 h (23; 14 807)	Oxibutinina RI 10 mg/ml (0,67; -0,65 - 2,00; 0,320)	Solifenacina 10 mg/die (-0,70; -0,90 - 0,51; <0,001)
Diminuzione degli episodi di urgenze minzionali/24 h (20; 19 479)	Solifenacina 2,5 mg/die (0,07; -1,29 - 1,42; 0,923)	Oxibutinina RI 7,5 mg/die (-1,7; -3,97 - 0,57; 0,142)
Diminuzione di incontinenza da urgenza/24 h (18; 17.251)	Oxibutinina STD 3,9 mg/die (-0,24; -1,41 - 0,93; 0,689)	Oxibutinina RI 20 mg/die (-2,25; -3,11 - -1,38; < 0,001)
Percezione di beneficio o miglioramento (12; 5.245)	Tolterodina RI 2 mg/die (1,13; 0,65 - 1,98; 0,663)	Propiverina RI 45 mg/die (4,27; 2,73 - 6,67; < 0,001)
Diminuzione degli episodi di nicturia/24 h (10; 13.247)	Tolterodina RI 4 mg/die (-0,04; -0,35 - 0,27; 0,799)	Trospio cloruro 40 mg/die (-0,24; -0,39 - -0,08; 0,002)

Dai 541 studi valutati per l'analisi degli eventi avversi ne sono stati inclusi 21 (39919 pazienti). I farmaci, le formulazioni e i dosaggi si sono dimostrati paragonabili al placebo e i 5 migliori trattamenti sono stati l'oxibutinina RP 5 mg/die, la propiverina RI 15 mg/die, l'oxibutinina RI 5 mg/die, l'oxibutinina gel topico e l'oxibutinina STD 1,3 mg/die. I 5 trattamenti con i peggiori profili degli eventi avversi sono stati l'oxibutinina RI 20 mg/die, la fesoterodina 12 mg/die, l'oxibutinina RI 15 mg/die, la propiverina RI 60 mg/die e l'oxibutinina RI 9 mg/die.

La *trade-off analysis* ha permesso di ricavare che i 3 trattamenti migliori sono stati il trospio cloruro 40 mg/die, la oxibutinina gel topico 100 mg/g/die e la fesoterodina 4 mg/die.

Questo studio ha dimostrato che in generale l'efficacia massima degli antimuscarinici è moderata. Nessuno tra i trattamenti esaminati ha esercitato effetti soddisfacenti sugli episodi di incontinenza o sulla nicturia. Gli antimuscarinici prescritti sembrano equivalenti, ad eccezione dei dosaggi maggiori di oxibutinina e di propiverina, che si caratterizzano per profili meno favorevoli degli eventi avversi. Malgrado ciò alcuni risultati non sembrano plausibili o non sono pienamente compresi. Non è chiaro come di uno stesso trattamento i bassi dosaggi possano essere più efficaci di quelli alti. Il metodo di analisi, che ha consentito di esaminare tutte le informazioni fornite dai *trial*, è un punto di forza dello studio; il limite principale risiede nella qualità dei *report* di alcuni studi. Ad esempio, pur avendo contattato i *corresponding author*, la precisione delle stime riportate in alcuni articoli non è migliorata. In assenza delle DS, per gli *outcome* continui di efficacia è stato quindi deciso di imputare il valore maggiore di DS osservato in uno specifico dominio di *outcome*. Ciò ha fornito una stima conservativa dell'effetto del trattamento. Inoltre, i dati sugli effetti avversi sono stati generati da profili ponderati degli effetti avversi; pertanto non è chiaro in che modo ricavare i valori di uno specifico individuo. Praticamente tutti gli studi pubblicati sono stati *trial* a dose fissa. Questo è un limite importante. Infatti nella pratica clinica la dose di un farmaco è spesso titolata; inoltre, negli studi a dose flessibile tendono ad esserci meno segnalazioni di eventi avversi. In nessun *trial* è stato riportato se i pazienti hanno sperimentato  $\geq 2$  eventi avversi. La comparsa di un evento avverso è stata quindi considerata un fatto indipendente dalla presenza di un altro evento, pur sapendo che nella realtà clinica lo scenario può essere più complesso. Anche la *policy* e la completezza delle segnalazioni degli effetti avversi sono state differenti tra i *trial*. L'impatto di questa variabilità sui risultati non può essere determinato, ma è possibile che vi sia stata una sotto-segnalazione, in particolare nei *trial* più datati. La severità degli effetti avversi è stata stimata da esperti, ma è possibile che la loro opinione differisca da quella dei pazienti.

Lo scopo dell'analisi è stato mostrare, nella misura il più possibile completa, le evidenze disponibili, includendo anche i dosaggi che non sono comunemente adottati nella pratica clinica. Ad esempio, nel caso della oxibutinina RI i dosaggi generalmente impiegati sono 10-15 mg/die. L'analisi ha però dimostrato che il dosaggio 7,5 mg/die potrebbe essere migliore dei dosaggi standard. Degno di nota il fatto che alcuni tra i trattamenti esaminati non sono stati molto indagati, quindi è possibile che ulteriori studi possano rivelare un'efficacia e un profilo di eventi avversi diverso. Dal punto di vista delle implicazioni per la pratica clinica occorre sottolineare che nonostante gli antimuscarinici siano generalmente ben accettati, la scarsa aderenza alla terapia è un problema importante. Visti gli svantaggi dei dosaggi maggiori dell'oxibutinina e della propiverina, è ragionevole che questi trattamenti non siano inizialmente scelti e siano sostituiti. Infine, dal punto di vista della *decision-making*, questa analisi suggerisce l'opportunità di esplorare nuove opportunità di terapia.

Questo è il primo studio che ha esaminato in modo bilanciato l'efficacia e gli eventi avversi di vari trattamenti della VI. Le differenze tra i vari antimuscarinici pongono l'accento sul fatto di incentrare il trattamento sul paziente e di prendere in considerazione cambiamenti dei regimi di terapia.

Nell'editoriale di accompagnamento Jean-Nicolas Cornu sottolinea il valore della nuova metodologia di analisi che esaminando i dati di numerosi *trial* permette di effettuare difficili confronti. I risultati sono interessanti, ma occorre attenzione nella loro interpretazione. Infatti, questo studio non fornisce la soluzione definitiva al dibattito su quale antimuscarinico debba essere scelto, perché il metodo adottato non è indirizzato a prevedere gli *outcome* dei trattamenti. Ciononostante, lo studio potrebbe aver aperto la via al miglioramento degli strumenti del *decision-making*. L'applicazione di questi modelli di analisi, previa una loro modulazione individualizzata del valore degli *outcome* di efficacia e di sicurezza, potrebbe fornire il miglior farmaco a ciascun paziente.

**Parole chiave:** farmaci antimuscarinici, vescica iperattiva, *network meta-analyses*.

**Conflitto d'interesse:** Lo studio è stato finanziato da Watson Pharmaceuticals Inc.

**Riferimento bibliografico:**

Buser N. et al. Efficacy and adverse events of antimuscarinics for treating overactive bladder: network meta-analyses. *Eur. Urol.* 2012;62:1040-1060.

Cornu J-N. Comparative effectiveness research in urology: a step toward better therapeutic decision making. *Eur. Urol.* 2012;62:1061-1062.

**Note:**

<sup>a</sup>Non in commercio in Italia.

**SIF FARMACI IN EVIDENZA**

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

[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	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
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 Brescia) Dott.ssa Ilaria Campesi (Università di Sassari) Dott.ssa Laura Franceschini (Università Brescia) Dott.ssa Francesca Groppa (Università degli Studi di Padova) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Dott.ssa Concetta Rafaniello (II Università degli Studi di Napoli) Dott.ssa Tiziana Sinagra (Università di Catania) Dott.ssa Liberata Sportiello (II Università degli Studi di Napoli) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa)
Supervisione	Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

**Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF****Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"**

Contatti: [webmaster@sifweb.org](mailto:webmaster@sifweb.org)

**Sostieni la Società Italiana di Farmacologia**

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF. È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro associazioni di volontariato, onlus, associazioni di promozione sociale e da altre fondazioni e associazioni riconosciute, il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori. Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: 02-29520311. [sif.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 ([webmaster@sifweb.org](mailto:webmaster@sifweb.org)), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali. Nulla su [http://www.sifweb.org/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.

---

---