



Newsletter numero 116 del 01.02.2013

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

- Utilizzo di Enoxaparina in pazienti con insufficienza renale moderata
- Efficacia e tollerabilità di mirabegron, un agonista dei recettori adrenergici β_3 , in pazienti con vescica iperattiva: i risultati di un trial randomizzato di fase III europeo-australiano
- Uno studio clinico di fase III randomizzato, in doppio cieco, vs controllo attivo per valutare l'efficacia e la sicurezza di mirabegron, un agonista β_3 nella vescica iperattiva
- Confronto tra ustekinumab e gli altri farmaci biotecnologici utilizzati nel trattamento di psoriasi a placche da moderata a grave: una metanalisi bayesiana
- Uno studio basato sulla popolazione ha comparato il consumo di farmaci stimolanti l'eritropoiesi biosimilari vs *originator* in 6117 pazienti con anemia renale.
- Confronto fra efficacia e sicurezza a lungo termine di quattro antipsicotici atipici in pazienti >40 anni: uno studio clinico con randomizzazione stratificata bilanciata*.
- Due *trial* randomizzati sul canakinumab^a nell'artrite idiopatica giovanile (*juvenile idiopathic arthritis*; JIA) sistemica
- Trial clinico randomizzato sull'utilizzo di tocilizumab nell'artrite idiopatica giovanile sistemica

- Dispositivi medici in evidenza -

- La biodisponibilità del Salbutamolo nelle urine dopo l'utilizzo di inalatori a valvola volumatici e non volumatici
- I chirurghi ortopedici spesso sottostimano il costo di dispositivi medici impiantabili

Utilizzo di Enoxaparina in pazienti con insufficienza renale moderata

A cura del Dott. Vincenzo Urso

L'eparina a basso peso molecolare (EBPM) enoxaparina sodica possiede un profilo farmacocinetico prevedibile che rende maneggevole il suo utilizzo senza la necessità di ricorrere al monitoraggio della coagulazione mediante test di laboratorio. Se il farmaco viene tuttavia utilizzato in pazienti con funzione renale compromessa, si può incorrere in fenomeni di accumulo che possono portare a gravi complicanze di tipo emorragico. La scheda tecnica di enoxaparina raccomanda un utilizzo di un dosaggio dimezzato di farmaco in pazienti con insufficienza renale (IR) severa, definita da una *clearance* della creatinina (CICr) inferiore a 30mL/min, mentre nessun aggiustamento del dosaggio è consigliato in pazienti con IR moderata (CICr 30-50 mL/min), anche se si consiglia un attento monitoraggio clinico, che ha tuttavia portato a diverse segnalazioni di sanguinamenti avvenuti durante il trattamento con enoxaparina in soggetti con IR moderata. L'utilizzo di dosaggi adeguati alla condizione clinica del paziente con IR moderata potrebbe quindi massimizzare i benefici riducendo al minimo il rischio di reazioni avverse.

E' stata condotta una revisione di registri medici ospedalieri per confrontare l'incidenza di sanguinamenti in pazienti con normofunzione renale rispetto a pazienti con IR moderata, trattati entrambi con dosi terapeutiche di enoxaparina.

L'analisi è stata effettuata presso il *Minneapolis Veterans Affairs Health Care System (MVAHCS)*, un presidio ospedaliero universitario di assistenza medica specialistica che fornisce prestazioni sia in regime ambulatoriale che di ricovero. Attraverso i registri elettronici della struttura è stato possibile identificare i pazienti sottoposti a trattamento con enoxaparina nel periodo 1 Giugno-30 Novembre 2009. Venivano esclusi i pazienti che avevano ricevuto enoxaparina come profilassi di tromboembolismo venoso, che avevano ricevuto dosaggi diversi da quanto indicato nel foglio illustrativo o avevano avuto una prescrizione per un trattamento cronico con enoxaparina. Nello studio si è focalizzata l'attenzione sui pazienti nei quali il farmaco è stato utilizzato o come terapia iniziale antitrombotica con eventuale successiva transizione alla terapia anticoagulante orale o nel caso in cui enoxaparina abbia sostituito per un determinato periodo di tempo un anticoagulante orale, successivamente reintrodotta (terapia ponte o anticoagulazione ponte). Il principale obiettivo era quello di paragonare l'incidenza di sanguinamenti maggiori nei due gruppi di pazienti: con normofunzione renale (CICr > 80 mL/min) e con IR moderata (CrCl 30-50 mL/min). La popolazione finale in studio consisteva in pazienti che ricevevano enoxaparina sodica al dosaggio di 1 mg/Kg ogni 12 ore o 1,5 mg/Kg ogni 24 ore. La CICr della creatinina veniva calcolata utilizzando la formula di Cock-Croft-Gault che permette di calcolare la velocità di filtrazione glomerulare (VFG) attraverso i valori di creatinina plasmatica, sesso, età e peso. Dai *database* elettronici venivano estratti i seguenti dati: indicazione alla terapia con enoxaparina; dosaggio; durata della terapia; età; sesso; razza; peso; creatininemia; transaminasi, emoglobinemica, conta piastrinica, INR al basale e durante terapia con enoxaparina. Veniva inoltre tenuta in considerazione la presenza di fattori di rischio di sanguinamento come: ipertensione incontrollata, cancro, incidenti cerebrovascolari, cadute o recenti traumi. Si è tenuto conto ancora dell'utilizzo 7 giorni prima o durante la terapia con enoxaparina di: FANS, antiaggreganti piastrinici, warfarin, olio di pesce (omega 3) e vitamina E. L'intervallo di tempo di valutazione andava dall'inizio del trattamento fino a 14 giorni dopo l'interruzione del trattamento con enoxaparina. L'obiettivo primario era rappresentato dall'incidenza di sanguinamenti maggiori causanti decesso o ricovero in ospedale, prolungata ospedalizzazione, accesso al pronto soccorso. Gli obiettivi secondari venivano valutati nel medesimo intervallo di tempo ed erano rappresentati dall'incidenza di episodi di tromboembolismo di nuova insorgenza o progressivo o ricorrente. Sono stati identificati in totale 605 trattamenti con enoxaparina in un periodo di 6 mesi. Il campione finale da analizzare era di 164 pazienti: 105 con normofunzione renale e 59 con IR moderata. Il gruppo con IR moderata mostrava una età media superiore ed una percentuale maggiore di soggetti con conta piastrinica ridotta. Il gruppo di pazienti con normofunzione renale presentava invece un aumento medio dei livelli di enzimi epatici. Non vi erano differenze tra i due gruppi per quanto riguarda i valori di INR. La durata media del trattamento con

enoxaparina è stata leggermente più lunga nel gruppo con normofunzione renale (12,8 giorni vs 11,9).

Gli episodi di sanguinamento maggiore sono avvenuti in 6 dei 105 pazienti (5,7%) del gruppo con normofunzione renale vs 13 dei 59 pazienti con IR moderata (22,0%). Non si sono verificati decessi. L'*odds ratio* non aggiustato per i sanguinamenti maggiori era 4,7 (95% IC, 1,7-13,0; $p = 0,002$). È stata eseguita una regressione logistica allo scopo di minimizzare le differenze dovute ai diversi fattori di rischio, l'*odds ratio* ottenuto era 3,0 (95% IC, 0,97-15,6; $p = 0,055$). Nei pazienti sottoposti a terapia ponte si è verificato un maggior numero di sanguinamenti rispetto ai trattamenti anticoagulanti effettuati de novo (13,7% vs 8,1%). Questa tendenza era simile in entrambi i gruppi di trattamento. Nei pazienti sottoposti a procedure cardiocirurgiche nei quali è stata utilizzata una terapia ponte con dosi standard di enoxaparina, si è notato una maggiore incidenza di sanguinamenti nel gruppo con IR moderata (5 su 17 pazienti [29,4%]). Tuttavia, anche escludendo questa procedura l'incidenza di sanguinamenti maggiori rimaneva comunque consistente (18,9%) nel gruppo con IR moderata.

I limiti maggiori dello studio risiedono nel fatto che i dati sono stati raccolti in modalità retrospettiva, basandosi su informazioni provenienti da annotazioni cliniche, risultati di test di laboratorio ed altri documenti. La popolazione in studio era costituita prevalentemente da uomini. La scelta di utilizzare enoxaparina rispetto ad altri coagulanti avveniva in maniera non controllata quindi in mancanza di una appropriata randomizzazione non si può escludere la presenza di *bias* importanti.

I risultati di questo studio dimostrano un significativo aumento del rischio di sanguinamenti in pazienti con IR moderata trattati con enoxaparina ai dosaggi raccomandati. Risultano inoltre a rischio i pazienti con IR moderata trattati con terapia ponte.

Nell'editoriale di accompagnamento, la dr.ssa Minichiello commenta che l'insufficienza renale rappresenta un fattore di rischio di sanguinamento indifferentemente dal tipo di anticoagulante utilizzato. Nello studio di DeCarolis e colleghi, volto a confrontare l'incidenza di sanguinamenti tra gruppi di pazienti con normofunzione renale vs pazienti con IR moderata trattati con dosi standard di enoxaparina, si è osservato che quasi 1 paziente su 5 con IR moderata ha sviluppato sanguinamenti contro 1 paziente su 20 del gruppo con normofunzione renale. Anche il metabolismo di enoxaparina è molto dipendente dalla funzionalità renale e sebbene numerosi studi dimostrino un accumulo del farmaco in presenza di una funzionalità renale ridotta, attualmente non esistono raccomandazioni per aggiustamenti di dosaggio fino a quando il filtrato glomerulare non sia $<30\text{mL/min}$. Sempre DeCarolis e coll. hanno riscontrato un aumento del rischio di sanguinamento quasi del doppio nei soggetti sottoposti a terapia ponte nel periodo peri-operatorio con enoxaparina rispetto a coloro che iniziavano un prima terapia anticoagulante con questa. Rimane poco chiaro quindi quale sia il migliore atteggiamento da utilizzare qualora ci si trovi di fronte la necessità di trattare con enoxaparina un paziente con IR moderata in particolare se si deve attuare una terapia ponte. Gli autori del lavoro hanno giustamente sottolineato la necessità di revisionare le linee guida ufficiali sull'utilizzo di enoxaparina in pazienti con IR moderata. Concludendo, secondo l'editorialista, il lavoro presentato ha apportato preziosi suggerimenti che il clinico dovrebbe tenere in considerazione allorché si trovi a dover trattare con enoxaparina un paziente con funzione renale compromessa, in particolar modo nel periodo peri-operatorio. È verosimile che tali raccomandazioni valgano anche per altri agenti anticoagulanti eliminati principalmente per via renale. Fornendo agli operatori delle linee guida con dosaggi appropriati alle diverse situazioni cliniche, si permetterà un utilizzo più sicuro degli agenti anticoagulanti.

Parole chiave: enoxaparina, terapia anticoagulante, insufficienza renale.

Riferimento bibliografico:

DeCarolis DJ et al. Enoxaparin Outcomes in Patients With Moderate Renal Impairment. Arch Intern Med. 2012;172(22):1713-1718.

Minichiello T. Moderate Renal Impairment and Risk of Bleeding With Anticoagulation. Arch Intern Med. 2012;172(22):1718-1719.

Efficacia e tollerabilità di mirabegron, un agonista dei recettori adrenergici β_3 , in pazienti con vescica iperattiva: i risultati di un trial randomizzato di fase III europeo-australiano

A cura della Dr.ssa Francesca Parini

La sindrome della vescica iperattiva (OAB) colpisce più di 400 milioni di persone in tutto il mondo e, con una prevalenza che aumenta con l'età, interessa il 30-40% della popolazione di età >75 anni. Il trattamento farmacologico di prima scelta per l'OAB è rappresentato dai farmaci antimuscarinici; tuttavia alcuni pazienti possono mostrare una risposta sub-ottimale a questi farmaci o lamentare eventi avversi, tra i quali il più comune è la secchezza delle fauci. Alla luce del fatto che per questi pazienti non sono disponibili altri farmaci somministrabili per via orale, insorge la necessità di una nuova opzione farmacologica per l'OAB che mostri una buona efficacia e tollerabilità e con un diverso meccanismo d'azione. A tal proposito è stato sviluppato mirabegron (*) che, agendo da agonista dei recettori adrenergici β_3 (β_3 -AR), determina il rilassamento del muscolo detrusore con conseguente miglioramento della capacità di riempimento della vescica.

Il lavoro presente riporta i risultati di un vasto trial di fase III condotto in Europa e in Australia con l'obiettivo di valutare l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità di mirabegron 50 mg e 100 mg una volta al giorno in pazienti con OAB.

Si tratta di un trial multinazionale e multicentrico (condotto in 189 centri in 27 Paesi in Europa e in Australia) randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, controllato vs placebo e vs tolterodina a rilascio prolungato (ER), della durata di 12 settimane, per il quale la popolazione in oggetto era rappresentata da uomini e donne di età ≥ 18 anni e con sintomi di OAB da ≥ 3 mesi. Erano criteri di inclusione: una frequenza minzionale media ≥ 8 volte in 24 ore e almeno tre episodi di urgenza, con o senza incontinenza, registrati da un diario minzionale di 3 giorni. Erano criteri di esclusione: incontinenza da sforzo o incontinenza mista con predominante componente da sforzo, o un volume urinario totale medio giornaliero >3000 ml registrato da un diario minzionale di 3 giorni. Dopo lo *screening*, i pazienti sono stati arruolati in un periodo di *run-in* di 2 settimane, in singolo cieco con placebo. Al termine di questo periodo di *run-in*, i pazienti sono stati randomizzati in un rapporto di 1:1:1:1 a placebo, mirabegron 50 mg, mirabegron 100 mg o tolterodina ER 4 mg per via orale una volta al giorno per 12 settimane. Per la valutazione dell'efficacia di mirabegron, i pazienti hanno compilato un diario minzionale per un periodo di 3 giorni prima delle visite cliniche effettuate al basale e alle settimane 4, 8, e 12. *Endpoint* co-primari di efficacia erano le variazioni tra visita basale e finale del numero medio di episodi di incontinenza e di minzioni nelle 24 ore. Il confronto primario era tra mirabegron e placebo e il confronto secondario tra tolterodina e placebo. *Endpoint* secondari di efficacia includevano la variazione alla visita finale rispetto alla visita basale del volume medio urinario per minzione, la variazione alla settimana 4 rispetto al basale del numero medio di episodi di incontinenza e di minzioni nelle 24 ore e la valutazione del miglioramento della qualità di vita dei pazienti mediante il questionario OAB (OAB-q, questionario per l'urgenza minzionale), il questionario *Patient Perception of Bladder Condition* (PPBC, scala 1-6: 1= nessun problema, 6= molti problemi seri), e la scala *Treatment Satisfaction-Visual Analog Scale* (TS-VAS). Le analisi di sicurezza comprendevano la segnalazione di eventi avversi, la valutazione degli esami di laboratorio, dei parametri vitali, dell'esame obiettivo, dell'elettrocardiogramma e della misurazione del volume residuo postminzionale (PVR).

Sono stati arruolati 2336 pazienti con sintomi di OAB da ≥ 3 mesi, di cui 1987 hanno completato con successo il periodo di *run-in* e sono stati randomizzati a placebo (n=497), mirabegron 50 mg (n=497), mirabegron 100 mg (n=498) o tolterodina ER 4 mg (n=495). Circa la metà dei pazienti aveva assunto un precedente trattamento farmacologico per l'OAB, interrotto per scarsa efficacia (circa il 67% dei pazienti) e scarsa tollerabilità (circa il 27% dei pazienti).

Per quanto riguarda l'efficacia, i gruppi con mirabegron 50 mg e 100 mg hanno mostrato una riduzione statisticamente significativa del numero medio di episodi di incontinenza nelle 24 ore rispetto al placebo (diminuzioni medie di 1,57 e 1,46 per mirabegron 50 mg e 100 mg rispettivamente, vs 1,17 per il placebo; $p < 0,05$ per entrambi i confronti). Analogamente,

riduzioni statisticamente significative sono state dimostrate con mirabegron 50 mg e 100 mg per gli *endpoint* co-primari di efficacia riguardanti le variazioni dalla visita basale alla visita finale nel numero medio di minzioni nelle 24 ore (diminuzioni medie di 1,93 e 1,77 per mirabegron 50 mg e 100 mg rispettivamente, vs 1,34 per il placebo; $p < 0,05$ per entrambi i confronti). I miglioramenti degli *endpoint* co-primari di efficacia sono stati osservati anche con la tolterodina ER, ma in assenza di significatività statistica rispetto al placebo ($p = 0,11$ per entrambi). Per gli *endpoint* secondari di efficacia, si è registrata una riduzione statisticamente significativa del numero degli episodi di incontinenza e delle minzioni nelle 24 ore alla settimana 4 per entrambe le dosi di mirabegron rispetto al placebo ($p < 0,05$ per entrambi i confronti) che si è mantenuta nel tempo (settimane 8 e 12). Per la tolterodina ER 4 mg la differenza media rispetto al placebo è stata statisticamente significativa solo alla settimana 4. Rispetto al placebo, tutti i gruppi con trattamento attivo hanno ottenuto miglioramenti statisticamente significativi rispetto al basale del volume medio urinato per minzione ($p < 0,05$). Il gruppo mirabegron 50 mg ha mostrato un miglioramento statisticamente significativo alla visita finale rispetto al basale nel numero medio di episodi di urgenza minzionale (grado 3 o 4) nelle 24 ore. Alla visita finale, la percentuale dei pazienti responder (diminuzione $\geq 50\%$ rispetto al basale nel numero medio di episodi di incontinenza nelle 24 ore) in entrambi i gruppi con mirabegron era maggiore di quella osservata nel gruppo placebo (mirabegron 50 mg 72% vs 60,1%; OR 1,75 [IC 95%:1,23-2,49] $p = 0,002$; mirabegron 100 mg 67,6% vs 60,1%; OR 1,45 [IC 95%:1,02-2,05] $p = 0,037$). La percentuale dei pazienti responder incontinenti al basale e diventati successivamente continenti è stata numericamente, ma non significativamente, più elevata nel gruppo mirabegron 50 mg rispetto al gruppo placebo e questa differenza è stata mantenuta o aumentata dalla settimana 4 alla visita finale (45,1% per mirabegron 50 mg vs a 40,5% per il placebo alla visita finale, OR 1,23 [CI 95%:0,86-1,76] $p = 0,26$). Tutti e tre i gruppi di trattamento attivo hanno mostrato un miglioramento statisticamente significativo alla visita finale rispetto al basale vs il placebo per quanto riguarda la TS-VAS, il OAB-q e la PPBC ad ogni punto di valutazione.

Per quanto riguarda la tollerabilità, l'incidenza degli eventi avversi correlati al trattamento (*Treatment Emergent Adverse Events*, TEAE) è stata simile in tutti i gruppi e la maggior parte erano TEAE lievi o moderati. È importante sottolineare che l'incidenza di secchezza delle fauci nei gruppi mirabegron 50 mg e 100 mg è risultata simile al placebo (2,8%, 2,8% e 2,6% rispettivamente) e più di tre volte superiore nei pazienti trattati con tolterodina ER 4 mg (10,1%). L'ipertensione arteriosa è stata registrata nei gruppi mirabegron 50 mg e 100 mg (5,9% e 5,4%, rispettivamente), ma con un'incidenza inferiore rispetto al placebo (7,7%) e alla tolterodina ER 4 mg (8,1%). Il numero dei pazienti che hanno interrotto l'assunzione del farmaco in studio a causa di un TEAE è stato basso, ovvero 2,6%, 4,9%, 3,2%, e 4,4% per placebo, mirabegron 50 mg, mirabegron 100 mg e tolterodina ER 4 mg rispettivamente.

Alla luce dei risultati riportati, mirabegron alle dosi di 50 mg e 100 mg una volta al giorno per 12 settimane ha dimostrato un'efficacia clinica nel trattamento dell'urgenza minzionale, dell'incontinenza urinaria e della frequenza minzionale ed è stato inoltre ben tollerato. È da notare che l'incidenza di secchezza delle fauci, fattore predominante di interruzione del trattamento con antimuscarinici, è risultata simile tra mirabegron e placebo. Quindi il profilo di tollerabilità di mirabegron offre il potenziale per migliorare il trattamento dell'OAB nella pratica clinica. Lo studio non è però privo di limitazioni, prima fra tutti la sua breve durata (12 settimane) che non permette di estrapolare dati di sicurezza e di efficacia a lungo termine. In secondo luogo, il disegno dello studio non ha permesso un confronto testa a testa tra mirabegron e tolterodina, che è stato inserito semplicemente come controllo attivo.

Mirabegron, farmaco agonista di recettori adrenergici β_3 , rappresenta una nuova opzione farmacologica di provata efficacia e buona tollerabilità per il trattamento dell'OAB.

Conflitto di interesse: Lo studio è stato finanziato da Astellas Pharma Europe Ltd. Alcuni autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti e/o sono consulenti di diverse Aziende farmaceutiche, inclusa l'Astellas, proprietaria del brevetto. Tre autori sono dipendenti di Astellas Pharma Europe Ltd.

Parole chiave: Mirabegron, vescica iperattiva (OAB), RCT.

Referenze bibliografiche:

Khullar V et al. Efficacy and Tolerability of Mirabegron, a β_3 -Adrenoceptor Agonist, in Patients with Overactive Bladder: Results from a Randomised European–Australian Phase 3 Trial. *Eur Urol.* 2013 Feb;63(2):283-95.

Note:

* Farmaco approvato dall'EMA nel dicembre 2012 per il trattamento dell'OAB; non ancora disponibile in Italia.

Uno studio clinico di fase III randomizzato, in doppio cieco, vs controllo attivo per valutare l'efficacia e la sicurezza di mirabegron, un agonista β_3 nella vescica iperattiva

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

Per diversi anni, il trattamento di prima linea sintomatico della vescica iperattiva (VI) è stato a base di agenti antimuscarinici, pur non essendo scevro da importanti eventi avversi, quali secchezza delle fauci, costipazione e visione offuscata. Un nuovo approccio terapeutico per questa condizione è rappresentato dagli agonisti dei recettori β_3 -adrenergici, in quanto i recettori β_3 -adrenergici, predominanti nel muscolo detrusore nella vescica, facilitano l'immagazzinamento di urina inducendo il rilassamento muscolare. Sulla base di studi di registrazione di fase III sul profilo di efficacia-sicurezza fino a 12 mesi di trattamento, il mirabegron è stato il primo farmaco di tale classe ad essere stato approvato in Giappone e negli Stati Uniti per il trattamento sintomatico della VI.

Gli obiettivi di questo studio sono stati valutare sicurezza e tollerabilità (primari) ed efficacia (secondario) di mirabegron rispetto a tolterodina nel trattamento sintomatico per 12 mesi della VI.

Lo studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, con controllo attivo, multicentrico, realizzato in 306 centri tra Europa, Stati Uniti, Canada, Sud Africa e Nuova Zelanda, ha arruolato nel periodo Aprile 2008-Maggio 2010, circa 2500 pazienti > 18 anni, con sintomatologia riconducibile alla VI (stimolo urinario frequente e urgente con o senza incontinenza) presente da almeno tre mesi. Ai pazienti che avevano già completato uno studio di fase III con mirabegron era consentito l'arruolamento previo un periodo di *wash-out* di 30 giorni. Era anche consentito il trattamento, se necessario, con farmaci antiipertensivi. Dopo un *run-in period* di 2 settimane con placebo in singolo cieco, erano arruolabili i soli pazienti che rispondevano ai seguenti criteri di eleggibilità in base al numero di minzioni registrate giornalmente in un diario, per un periodo di tre giorni: frequenza media giornaliera ≥ 8 volte in 24 ore e ≥ 3 episodi di stimolo urinario urgente (grado 3 o 4 della scala *Patient Perception of Intensity of Urgency*, PPBC, scala 1-6: 1= nessun problema, 6= molti problemi seri) con o senza incontinenza. I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1:1 a ricevere una volta al giorno per 12 mesi 50 o 100 mg di mirabegron orale o 4 mg di tolterodina a rilascio prolungato, RP. Le caratteristiche demografiche e cliniche basali sono state registrate all'inizio del periodo di *run-in*. I pazienti dovevano completare tale diario appena prima della visita per la randomizzazione e prima delle visite a 1, 3, 6, 9 e 12 mesi. I pazienti, inoltre, dovevano misurare, mattina e pomeriggio, la pressione sanguigna e il battito cardiaco durante i 5 giorni precedenti la randomizzazione e le visite prestabilite. La misura di *compliance* del paziente consisteva nel numero di confezioni dispensate e riportate ad ogni visita. Gli *endpoint* primari di sicurezza erano l'incidenza e la gravità degli eventi avversi che si manifestavano durante il trattamento, ovvero tra il primo giorno della terapia e il trentesimo giorno dalla fine della stessa. Il profilo di sicurezza era anche valutato tramite la misurazione delle funzioni vitali (pressione sistolica e diastolica e battito cardiaco) e gli esami di laboratorio (ematologici, biochimici e urinari).

Gli *endpoint* secondari di efficacia erano rappresentati dalle variazioni dei sintomi chiave riconducibili alla VI dal basale ai mesi 1, 3, 6, 9 e 12, in base al numero di minzioni riportato nel diario. Gli *outcome* riferiti dal paziente erano valutati tramite il questionario dell'iperattività

della vescica (al basale e ai mesi 1, 3, 6, 9 e 12), la scala PPBC (al basale e al dodicesimo mese), e la scala *Treatment Satisfaction Visual Analog Scale* (TS-VAS; al basale e al dodicesimo mese). È stata effettuata un'analisi nel sottogruppo di pazienti che, come risposta al trattamento, mostravano una diminuzione $\geq 50\%$ rispetto al basale del numero medio di episodi di incontinenza nelle 24 ore o non presentavano alcun episodio di incontinenza alla visita finale dello studio.

Dei 2444 pazienti randomizzati a mirabegron 50 mg (N=812), mirabegron 100 mg (N=820) o tolterodina RP 4 mg (N=812), l'81% aveva già partecipato ai precedenti studio pre-marketing di fase III sul mirabegron. La popolazione in studio di età media 60 anni, era prevalentemente femminile (74%), di etnia bianca (95%), con una media di circa 11 minzioni e circa 3 episodi di incontinenza nelle 24 ore. Le caratteristiche demografiche e cliniche erano uniformemente distribuite tra i gruppi in studio.

L'incidenza di eventi avversi emergenti dal trattamento era simile tra i gruppi (59,7% nel gruppo trattato con mirabegron 50 mg, 61,3% nel gruppo con mirabegron 100 mg, 62,6% nel gruppo con tolterodina RP 4 mg). Gli eventi avversi più frequenti, sovrapponibili tra i tre gruppi, includevano ipertensione, secchezza delle fauci, costipazione e mal di testa. Non sono emerse differenze tra i gruppi in merito alle interruzioni dovute agli eventi avversi (nell'ordine 6,4%, 5,9% e 6%). Dei 5 decessi registrati durante il trattamento (3 nel gruppo mirabegron 50 mg e 2 nel gruppo tolterodina 4 mg), nessuno è stato attribuito al farmaco in studio.

Anche l'incidenza di eventi avversi gravi, la maggior parte dei quali non attribuita al farmaco in studio è risultata simile tra i gruppi (5,2%, 6,2%, 5,4%, rispettivamente). Un paziente in trattamento con mirabegron 50 mg, uno in trattamento con mirabegron 100 mg e quattro in trattamento con tolterodina RP 4 mg hanno presentato ritenzione urinaria, mentre due pazienti, uno del gruppo mirabegron 100 mg e uno del gruppo tolterodina hanno manifestato ritenzione urinaria in fase acuta con conseguente posizionamento del catetere. Il 6% dei pazienti trattati con tolterodina ha presentato aritmie rispetto al 4% di quelli trattati con mirabegron (entrambi i dosaggi).

Dal basale all'ultima visita sono emersi piccoli aumenti della pressione sanguigna nel gruppo con mirabegron e del battito cardiaco in tutti e tre i gruppi. Non sono state osservate variazioni dell'elettrocardiogramma e del QT. È emersa un'incidenza più elevata di neoplasie (benigne, maligne e non specifiche, tipo cisti e polipi) nel gruppo in trattamento con mirabegron 100 mg (1,3%) rispetto ai gruppi con mirabegron 50 mg (0,1%) e tolterodina (0,5%); nessuna di queste è stata ascritta al trattamento.

Relativamente all'efficacia, è emerso un miglioramento della sintomatologia dal primo al dodicesimo mese qualunque sia stato il trattamento: riduzione del numero medio di minzioni in 24 ore (-1,27 per mirabegron 50 mg, -1,41 per mirabegron 100 mg e -1,39 per tolterodina RP 4 mg), di episodi di incontinenza (rispettivamente, -1,01, -1,24, e -1,26) e miglioramento del volume medio di ogni minzione (17,5 ml, 21,5 ml e 18,1 ml). Tra i gruppi non sono emerse differenze anche nell'analisi del sottogruppo di pazienti che aveva presentato una diminuzione $\geq 50\%$ del numero medio di episodi di incontinenza dal basale alla visita finale (63,7%, 66,3% e 66,8%, rispettivamente) e quello di pazienti senza episodi di incontinenza nelle 24 ore (43,4%, 45,8%, e 45,1%, rispettivamente). Entrambi i dosaggi di mirabegron erano efficaci nel migliorare qualità della vita, numero di episodi di nicturia e *compliance* al trattamento.

Lo studio di fase III con controllo attivo ha dimostrato che dosi giornaliere di 50 o 100mg di mirabegron sono efficaci nel trattamento sintomatico persistente (dal primo al dodicesimo mese di terapia) della vescica iperattiva a fronte di un accettabile profilo di tollerabilità e sicurezza.

Sono stati evidenziati alcuni limiti. Il farmaco non è stato confrontato con placebo; tuttavia, l'inclusione di un gruppo placebo non sarebbe stata corretta sotto il profilo etico a causa del lungo periodo di trattamento. Inoltre, oltre l'80% della popolazione in studio proveniva da precedenti studi sullo stesso farmaco, per cui non erano nuovi utilizzatori del mirabegron. Va inoltre considerato che le misure di aderenza e persistenza rilevate negli studi clinici si discostano notevolmente dalla pratica clinica.

L'editoriale di accompagnamento dei due studi sul trattamento sintomatico della VI con mirabegron, uno rispetto a placebo e uno rispetto a tolterodina, invita alla cautela

nell'interpretazione dei risultati. In particolare, lo stimolo urgente, che è un sintomo chiave riconducibile alla VI, non è stato valutato come *endpoint* primario a 12 mesi; circa il 50% dei pazienti inclusi nel trial di fase III era stato pretrattato con farmaci anticolinergici, per cui il confronto con la tolterodina non è metodologicamente corretto; circa l'80% dei pazienti era stato precedentemente arruolato in altri due studi di fase III, rappresentando così una coorte molto selezionata. Per quanto il confronto con il placebo sia risultato statisticamente significativo relativamente all'efficacia del mirabegron, la sintomatologia è solo parzialmente migliorata, come del resto è risultato con la tolterodina.

Gli editorialisti sottolineano come la farmacovigilanza post-marketing sarà fondamentale per una miglior conoscenza della sicurezza di mirabegron. In particolare, anche se gli effetti cardiovascolari osservati sono stati minimi e non clinicamente rilevanti nei pazienti arruolati negli studi clinici, queste variazioni anche minime di frequenza cardiaca e pressione arteriosa potrebbero comunque avere un certo impatto nei soggetti cardiopatici o con fattori di rischio per malattie cardiovascolari, come spesso si osserva nei pazienti anziani con VI.

Parole chiave: mirabegron, tolterodina, sicurezza ed efficacia, vescica iperattiva.

Conflitto di interesse: Lo studio è stato finanziato da Astellas Pharma Europe Ltd. Alcuni autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti e/o sono consulenti di diverse Aziende farmaceutiche, inclusa l'Astellas, proprietaria del brevetto. Tre autori sono dipendenti di Astellas Pharma Europe Ltd. Un autore dell'editoriale è membro dell'*advisory board* dell'Astellas Pharma.

Riferimenti bibliografici

Chapple CR et al. Randomized double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a β 3-adrenoceptor agonist, in overactive bladder. *Eur Urol.* 2013 Feb;63(2):296-305.

Novara G and Cornu JN. Mirabegron as a New Class of Oral Drug for Overactive Bladder Syndrome: Many Positive Perspectives, Some Concerns. *Eur Urol.* 2013 Feb;63(2):306-8.

Confronto tra ustekinumab e gli altri farmaci biotecnologici utilizzati nel trattamento di psoriasi a placche da moderata a grave: una metanalisi bayesiana

A cura della Dott.ssa Sabrina Montagnani e del dott. Marco Tuccori

Ustekinumab è un anticorpo monoclonale IgG1k interamente umano che lega con elevata affinità e selettività la subunità proteica p40 delle citochine IL-12 e IL-23. Ustekinumab è stato approvato dall'FDA nel 2009, unendosi ad altri farmaci biotecnologici per la terapia della psoriasi a placche.

L'obiettivo primario di questa metanalisi è stato quello di confrontare l'efficacia di ustekinumab con quella degli altri farmaci biotecnologici (approvati dall'FDA), utilizzando il Psoriasis Area and Severity Index (PASI) come parametro, nei pazienti adulti con psoriasi a placche da moderata a grave, durante la fase di induzione, nelle prime 10-16 settimane. L'obiettivo secondario di questo studio è stato quello di confrontare l'efficacia di tre classi di farmaci biotecnologici, utilizzando lo stesso metodo.

Due autori, hanno condotto una ricerca sistematica per il periodo Gennaio 1992-Febbraio 2012, utilizzando MEDLINE (PubMed), EMBASE, Cochrane Library e clinicaltrials.gov. Sono stati utilizzati i seguenti termini di ricerca: *psoriasis, monoclonal antibodies, biological products, tumor necrosis factor, adalimumab, alefacept, etanercept, infliximab e ustekinumab*. La ricerca è stata limitata ai *randomized controller trials* (RCTs), pubblicati in lingua inglese in soggetti umani adulti. Sono stati inclusi gli RCT dei farmaci biotecnologici confrontati con placebo o con altri farmaci biotecnologici, condotti su pazienti con diagnosi di psoriasi a placche da moderata a grave, candidati a fototerapia o terapia sistemica, sia *naive* al trattamento che precedentemente trattati con farmaci biotecnologici. E' stato previsto un periodo di *wash-out* di almeno 12 settimane se i pazienti arruolati nello studio erano stati precedentemente trattati con farmaci biotecnologici. Sono stati esclusi gli studi nei quali i pazienti avevano avuto un fallimento al trattamento o una risposta inadeguata ai farmaci biotecnologici, gli studi di fase I

e II, quelli che non avevano valutato il PASI come *endpoint*, quelli focalizzati solo sull'artrite psoriasica, quelli con misure di *endpoint* primari fuori dalle 10-16 settimane e quelli sui farmaci biotecnologici non approvati dall'FDA o ritirati dal commercio. Sono stati invece inclusi gli studi che includevano una dose approvata dall'FDA in almeno un braccio di studio. La qualità di ciascun studio è stata valutata in base al punteggio proposto da Jadad et al ed ampiamente accettato nelle valutazioni delle metanalisi (*Control Clin Trials* 1996; 17: 1-12); il punteggio varia da 0 (basso) a 5 (alto). Per valutare l'efficacia relativa dei farmaci biotecnologici in questa metanalisi, è stato utilizzato il metodo statistico Bayesiano. Per valutare l'efficacia relativa di ciascun farmaco biologico, gli autori hanno costruito 3 modelli di regressione: il modello ad effetti-fissi, quello ad effetti random e quello ad effetti random con coefficienti di meta-regressione (per controllare le differenze di durata delle patologie ed il *baseline body surface area* (BSA) inclusi negli studi. Gli autori hanno poi selezionato il modello migliore (ad effetti random) utilizzando i criteri predefiniti. Sono state condotte inoltre 3 tipi di analisi di sensibilità: nella prima, gli autori hanno valutato se la metanalisi Bayesiana era sensibile alle dosi dei farmaci biotecnologici includendo i bracci nei quali erano usate le dosi sovraterapeutiche e sottoterapeutiche, considerando la dose approvata dall'FDA come caso base; nella seconda, l'analisi è stata condotta escludendo gli studi che hanno arruolato solo i pazienti *naive* al trattamento; nella terza, sono stati variati i valori iniziali con i quali cominciava ciascuna catena di Markov utilizzando una simulazione Monte Carlo.

In totale sono stati inclusi nella metanalisi 17 studi, selezionati secondo i criteri predefiniti. Secondo il modello di regressione ad effetti random, ustekinumab (90 mg a 0 e 4 settimane e poi ogni 12 settimane) è stato considerato il secondo farmaco biologico più efficace per valore di PASI 50, 75 e 90, mentre infliximab (5 mg/kg ogni 8 settimane) ha ottenuto un odds ratio (OR) maggiore per tutti e tre i PASI quando confrontato con placebo. Tramite il *forest plot*, è stato possibile osservare come ustekinumab sia associato ad un OR statisticamente significativo nella riduzione del 75% di PASI, quando confrontato con adalimumab (OR 1,84; 95% IC 1,01-3,54), con alefacept (OR 10,38; 95% IC 3,44-27,62), e con etanercept (OR 2,07; 95% IC 1,42-3,06) ma come sia associato ad un odds significativamente inferiore quando confrontato con infliximab (OR 0,36; 95% IC 0,14-0,82). Dal confronto delle classi terapeutiche, l'inibitore dell'IL-12/23 (ustekinumab) aveva ottenuto l'odds più alto nella riduzione del 75% di PASI in confronto a placebo (OR 69,48; 95% IC 36,89-136,46), seguito dagli inibitori del TNFalfa (infliximab, adalimumab, etanercept) (OR 42,22; 95% IC 27,94-69,34) e l'inibitore delle cellule T (alefacept) (OR 5,63; 95% IC 1,35-24,24).

Dall'analisi di sensibilità è emerso che il modello ad effetti random non era sensibile alle dosi dei farmaci biotecnologici, escluso per dosi elevate di adalimumab (40 mg/settimana). I risultati non sono cambiati neppure quando sono stati eliminati gli studi che hanno incluso solo i pazienti *naive* al trattamento. Il modello non è risultato sensibile ai valori iniziali delle distribuzioni precedenti, utilizzando la simulazione Monte Carlo basata su Catena di Markov*. I risultati di questo studio sono coerenti con quelli degli studi condotti in precedenza. Infliximab è risultato il farmaco più efficace nella riduzione del 75% del PASI, seguito da ustekinumab, adalimumab, etanercept e alefacept.

Questa metanalisi mostra alcuni punti di forza: 1) sono stati selezionati studi clinici ampi, controllati con placebo, randomizzati e di elevata qualità, tali da permettere la costruzione di una metanalisi robusta; 2) gli studi inclusi hanno caratteristiche simili (tipologia di pazienti, età e durata della malattia); 3) lo studio ACCEPT ha fornito un confronto testa a testa tra ustekinumab ed etanercept, che produce evidenze dirette per arricchire il network.

La maggiore limitazione di questo studio è data dalla restrizione degli esiti al solo PASI. In secondo luogo, in questa metanalisi è stata osservata solo l'efficacia dei farmaci biotecnologici nella fase di induzione della terapia e non fornisce informazioni sulla stabilità nel tempo della risposta ottenuta. Terzo, non sono stati considerati gli *endpoint* di sicurezza. Inoltre questo studio non ha valutato questi farmaci biotecnologici in termini di costi, e questo è un parametro molto importante per il confronto dell'efficacia nella pratica clinica. Infine non sono stati presi in considerazione potenziali *bias* di pubblicazione.

Ustekinumab sembra risultare più efficace di adalimumab, etanercept e alefacept, ma non di infliximab nel trattamento della psoriasi a placche da moderata a grave.

Parole chiave: ustekinumab, psoriasi a placche, metanalisi.

Riferimenti bibliografici

Lin VW et al. Comparison of ustekinumab with other biological agents for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. Arch Dermatol 2012;October 15,2012.

Note:

* Le simulazioni Monte Carlo basate su Catena di Markov sono una classe di algoritmi per il campionamento da distribuzioni di probabilità basata sulla costruzione di una catena di Markov (processo che assume valori in uno spazio discreto) avente come distribuzione di equilibrio la distribuzione desiderata.

Uno studio basato sulla popolazione ha comparato il consumo di farmaci stimolanti l'eritropoiesi biosimilari vs originator in 6117 pazienti con anemia renale

A cura della Dott.ssa Tiziana Sinagra

Gli agenti stimolanti l'eritropoiesi (epoetine) sono comunemente utilizzati per il trattamento dell'anemia in pazienti con insufficienza renale cronica (*Chronic Kidney Disease, CKD*). L'eritropoietina esogena può essere discriminata da quella endogena per modifiche post-trascrizionali. Le eritropoietine biosimilari non sono identiche alla proteina endogena o al prodotto *originator*. L'uso di epoetine biosimilari può risultare vantaggioso per il costo più basso. Tuttavia, problematiche riguardanti il processo di produzione e la loro struttura terziaria hanno messo in discussione il problema della sicurezza (ad es., immunogenicità) e dell'efficacia rispetto agli *originator*.

L'obiettivo di questo studio è stato valutare le differenze tra l'uso di epoetine originator e biosimilari sulla base delle Daily Defined Doses (DDD*). Gli obiettivi secondari sono stati: a) descrivere le differenze di utilizzo tra epoetine originator a breve o lunga durata d'azione; b) determinare se lo switch da originator a biosimilare aumenta il consumo di epoetine; c) documentare le Prescribed Daily Doses (PDD)** per qualsiasi tipo di epoetine.

Lo studio è stato condotto in Baviera (Germania). E' stata effettuata una dettagliata analisi su pazienti ambulatoriali sottoposti a emodialisi di mantenimento per CDK stadio 5. Per la raccolta dei dati è stato utilizzato il database dell'associazione medica relativo all'assicurazione sanitaria obbligatoria bavarese, che copre circa l'85% della popolazione della Baviera. I dati riguardano informazioni relative alla diagnosi, ai servizi medici e all'utilizzazione di farmaci di tutti i pazienti con assicurazione sanitaria obbligatoria e sono stati raccolti da Gennaio 2008 a Dicembre 2010, circa 36 mesi. I pazienti ambulatoriali sono stati selezionati nel caso in cui presentassero diagnosi di CKD stadio 5 (dialisi) e una terapia farmacologica specifica con epoetine per almeno 18 mesi. Questa finestra temporale è stata selezionata per fornire una stima quantitativa affidabile dell'uso di epoetine nel tempo. Un sottogruppo di pazienti in trattamento continuo con epoetine per oltre 36 mesi è stato utilizzato per convalidare i risultati per un trattamento a lungo-termine. I pazienti sono stati inclusi se presentavano un'assegnazione secondo la classificazione internazionale delle malattie (ICD, *International Classification Diseases*)[#] N18 (CKD), Z49 (trattamento richiedente dialisi) e Z99 (dipendenza da macchine o apparecchi non classificati altrove). I dati utilizzati per valutare la farmacoterapia riguardavano il farmaco e la frequenza delle prescrizioni. Per determinare la media del consumo di epoetine è stata utilizzata la DDD. Le epoetine a breve durata d'azione considerate sono state l'epoetina alfa (Erypo[®]), l'epoetina beta (Neorecormon[®]), l'epoetina delta (Dyneo[®], ritirata nel febbraio 2009), l'epoetina theta (Eporatio[®], Biopoin[®]); mentre quelle a lunga durata d'azione sono state la darbepoetina alfa (Aranesp[®]) e la metossipolietilenglicole (M-PEG)-epoetina beta (Mircera[®]). L'epoetina theta è stata considerata come un *originator* poiché è stata sottoposta a registrazione EMA come farmaco innovativo, con 6 studi di fase I, 2 studi di fase II e 4 studi di fase III. Come biosimilari sono stati considerati: a breve durata d'azione, l'epoetina alfa (Abseamed[®], Binocrit[®], Epoetin alfa HEXAL[®]) e l'epoetina zeta (Retacrit[®], Silapo[®]). La DDD per l'epoetina alfa, beta, delta, theta e zeta è 1000 UI, per darbepoetina alfa 4,5 µg e per M-PEG epoetina beta 4 µg. Per l'analisi del consumo di DDD successivo allo *switch* della terapia tra epoetina *originator* e biosimilare, sono

stati valutati i pazienti in trattamento continuo con *originator* per 9 mesi e che sono passati successivamente al trattamento continuo con epoetine biosimilari (o viceversa). Dei 16895 pazienti inclusi nel *database* trattati con epoetine, sono stati identificati 6177 pazienti che hanno ricevuto epoetine per un periodo $\geq 1,5$ anni. I pazienti trattati con epoetine biosimilari erano leggermente più anziani ed in generale presentavano più co-morbidità quali ipertensione, diabete, sindrome metabolica o patologie ischemiche. Quasi il 75% di tutti i pazienti presentava un'anemia dichiarata come co-morbidità. La maggior parte dei pazienti ($n=3975$, 64,4%) ha ricevuto uno dei farmaci *originator* (epoetine a breve e/o lunga durata d'azione), il 21,1% ($n=1301$) epoetine biosimilari e il 14,6% ($n=901$) epoetine *originator* e biosimilari in sequenza. I pazienti che hanno ricevuto un *originator* o un biosimilare di epoetina a breve durata d'azione hanno presentato un consumo mediano di 414 [IQR (interquartile range) 288-594] e 444 (294-648) DDD entro 1,5 anni, rispettivamente, corrispondenti a 0,77 (IQR 0,53-1,1) e 0,82 (0,54-1,2) DDD al giorno. I pazienti che hanno ricevuto una delle epoetine *originator* a breve durata d'azione, darbepoetina alfa a lunga durata d'azione o M-PEG epoetina beta hanno presentato un consumo mediano di 414 (IQR 288-594), 436 (302-640) e 486 (331-672) DDD, rispettivamente, entro 1,5 anni, corrispondenti a 0,77 (IQR 0,53-1,1), 0,81 (0,56-1,2) e 0,90 (0,61-1,25) DDD al giorno. In totale, 507 pazienti hanno modificato la terapia con uno *switch* da un *originator* (inclusi darbepoetina alfa, M-PEG epoetina beta o un diverso *originator*) ad una epoetina biosimilare e viceversa. Di questi pazienti, 88,8% ($n=450$) ha ricevuto un *originator* per 9 mesi e poi è passato al trattamento con un biosimilare, mentre 11,2% dei pazienti sono passati da un trattamento con un biosimilare ad un *originator*. Nei 2 sottogruppi definiti da un trattamento per 3 trimestri con *originator* e 3 trimestri con biosimilari (gruppo A, $n=169$) o nella stessa sequenza con un trimestre intermedio *mixed* (3/1/3, gruppo B, $n=177$), il consumo mediano di DDD nel primo trimestre è stato 60 DDD (IQR 36-96 DDD nel gruppo A e 36-84 DDD nel gruppo B). Mentre tale consumo è rimasto a 60 DDD in tutti i trimestri nel gruppo A, il consumo è aumentato a 72 DDD (IQR 42-96) nel secondo trimestre nel gruppo B ed è rimasto tale nei rimanenti trimestri. Dei 16895 pazienti arruolati nello studio, 1886 hanno avuto una prescrizione continua >3 anni, che è stata ulteriormente valutata. Di questi 1886 pazienti, il 52,6% ($n=992$) ha ricevuto degli *originator*, il 5,0% ($n=95$) biosimilari e il 42,4% ($n=799$) sia *originator* sia biosimilari. I pazienti che hanno ricevuto uno degli *originator* a breve durata d'azione o darbepoetina alfa a lunga durata d'azione hanno avuto un consumo mediano di 864 (IQR 618-1158) e 924 (IQR 613-1387) DDD in 3 anni, rispettivamente, corrispondendo a 0,80 (IQR 0,57-1,1) e 0,86 (IQR 0,57-1,3) DDD al giorno. I pazienti che hanno ricevuto epoetina *originator* o biosimilare a lunga durata d'azione hanno avuto un consumo mediano di 864 (IQR 618-1158) e 876 (645-1248) DDD in 3 anni, corrispondenti a 0,80 (IQR 0,57-1,1) e 0,81 (IQR 0,61-1,2) DDD al giorno.

Questo studio rappresenta la prima analisi di popolazione che abbia investigato il consumo di epoetine *originator* e biosimilari. Il numero di pazienti esaminati è tra i più alti in studi controllati condotti fino ad oggi e la selezione dei pazienti non è stata compromessa dai criteri di inclusione ed esclusione usualmente applicati nei *trial* clinici. Nell'insieme i risultati di questa analisi hanno dimostrato che: 1) il 35% dei pazienti ha ricevuto un trattamento con epoetine biosimilari in qualsiasi momento del periodo di studio; 2) la PDD è stata comparabile per epoetine biosimilari e *originator*, non è aumentata in pazienti che hanno effettuato lo *switch* da *originator* a biosimilare ed è risultata <1 DDD al giorno per ciascun comparatore. Le differenze nel consumo tra epoetine biosimilari e *originator* sono state anche più piccole quando sono stati considerati solo i pazienti che hanno presentato una prescrizione continua di epoetine superiore a 3 anni.

I risultati presentati sono in accordo con gli studi clinici randomizzati già pubblicati, che indicano che il consumo di epoetine biosimilari non differisce da quello degli *originator*.

Sulla base di un'analisi basata sulla popolazione residente in Baviera, il consumo di epoetine valutato in termini di DDD, in pazienti affetti da CKD stadio 5 in emodialisi, è risultato simile per epoetine biosimilari e *originator*.

Parole chiave: Epoetine, biosimilari, insufficienza renale cronica.

Conflitto di interesse: Lo studio è stato finanziato da Hexal, Medice e Sandoz (Aziende produttrici di epoetine biosimilari).

Riferimenti bibliografici:

[Hörbrand F](#) et Al. A population-based study comparing biosimilar versus originator erythropoiesis-stimulating agent consumption in 6,117 patients with renal anaemia. Eur J Clin Pharmacol. 2012 Oct 2.

Note:

* *Defined Daily Doses (DDD): la dose definita giornaliera è l'unità di misura standard della prescrizione farmaceutica, definita dall'OMS come la dose di mantenimento giornaliera media di un farmaco utilizzato per la sua indicazione principale nell'adulto.*

***Prescribed Daily Doses (PDD): La dose giornaliera raccomandata è definita come la dose media prescritta secondo un campione rappresentativo di prescrizioni. Il PDD può essere determinata da studi di prescrizioni o cartelle cliniche o della farmacia. È importante mettere in relazione il PDD per la diagnosi su cui si basa il dosaggio. Il PDD darà la quantità media giornaliera di un farmaco che viene effettivamente prescritto.*

[#]*ICD (International Classification Diseases) rappresenta un sistema di classificazione che organizza le malattie ed i traumatismi in gruppi sulla base di criteri definiti. Consente la rilevazione, analisi, interpretazione e comparazione dei dati di mortalità e morbosità ed il loro confronto nel tempo e nello spazio tramite la traduzione delle diagnosi delle malattie ed altri problemi sanitari in codici (alfa) numerici in modo da consentirne l'utilizzo per fini epidemiologici e di gestione delle politiche in campo sanitario.*

Confronto fra efficacia e sicurezza a lungo termine di quattro antipsicotici atipici in pazienti >40 anni: uno studio clinico con randomizzazione stratificata bilanciata*

A cura della Dott.ssa Francesca Groppa

Gli antipsicotici sono stati approvati dall'FDA per il trattamento di schizofrenia e disturbo bipolare. Nei pazienti >40 anni sono comunemente usati *off-label* anche per altri disturbi psichiatrici. Con alcuni di questi farmaci, ad esempio l'olanzapina, sta crescendo la preoccupazione per la morbidità cardiovascolare e metabolica, tanto che l'FDA ha emesso un *warning* sugli eventi avversi cerebrovascolari e ha introdotto una modifica nel foglietto illustrativo riguardante l'aumento di mortalità associata a questi farmaci, quando sono utilizzati per psicosi correlate alla demenza.

L'obiettivo dello studio è quello di confrontare efficacia e sicurezza a lungo termine dei quattro antipsicotici atipici più utilizzati (aripiprazolo, olanzapina, quetiapina e risperidone) in pazienti di età >40 anni, con diagnosi di psicosi associate a schizofrenia, disturbi dell'umore, disturbo post-traumatico da stress o demenza.

Lo studio in aperto, mascherato per i valutatori, con randomizzazione stratificata bilanciata è stato condotto fra Ottobre 2005 e Ottobre 2010 in varie strutture sanitarie di San Diego (CA), USA. Ai pazienti e agli psichiatri che li avevano in cura è stato permesso di escludere uno o due dei quattro antipsicotici in studio prima della randomizzazione, a causa di esperienze passate o dei rischi prevedibili. I farmaci sono stati dispensati gratuitamente. La dose era decisa dal medico, che poteva modificare o interrompere il trattamento in qualsiasi momento, se necessario. I criteri di inclusione erano: età >40 anni; diagnosi secondo il DSM-IV-TR di schizofrenia o disturbo schizoaffettivo, psicosi associate con disturbi dell'umore, disturbo post-traumatico da stress o demenza; sono stati ammessi pazienti che assumevano antipsicotici atipici al basale o ai quali era stata proposta la prescrizione di uno di questi farmaci. I criteri d'esclusione comprendevano: abuso di sostanze nei 30 giorni precedenti, condizioni mediche instabili, politerapia con antipsicotici al basale. La valutazione iniziale ha incluso anamnesi medica e farmacologica, esame obiettivo, misure antropometriche fra cui indice di massa corporea (BMI), circonferenza vita, valutazione psicopatologica al *Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)***, effetti collaterali dei farmaci, glicemia e lipemia a digiuno. La diagnosi di sindrome metabolica è stata fatta usando le linee guida standard del *National Cholesterol Education Program*, modificate dall'*American Heart Association*. Le valutazioni sono state ripetute a 6, 12 settimane e in seguito ogni 12 settimane. Il *follow-up* è durato 2 anni.

Gli *outcome* erano: i valori dei marcatori metabolici principali (BMI, pressione sanguigna, glicemia a digiuno, colesterolo LDL e HDL, trigliceridi); la percentuale di pazienti che ha

continuato ad assumere l'antipsicotico assegnato per almeno 6 mesi; la psicopatologia; la percentuale di pazienti che ha sviluppato sindrome metabolica e quella che ha sviluppato eventi avversi gravi e non gravi.

Sono stati valutati i pazienti randomizzati che hanno completato la visita basale (n=332: aripiprazolo n=95; olanzapina n=77; quetiapina n=71; risperidone n=89). L'età media era 67 anni (± 13). Solo il 16,6% dei pazienti ha accettato di essere randomizzato a tutti e quattro i farmaci. Le ragioni più frequenti del rifiuto erano gli effetti collaterali (dal 43% per aripiprazolo al 78% per olanzapina) e la mancanza d'efficacia (8% olanzapina, 23% quetiapina). La dose media era: aripiprazolo 10,8 mg/die, olanzapina 8,8 mg/die, quetiapina 212 mg/die, risperidone 1,8 mg/die, con i valori più elevati nei pazienti schizofrenici e i più bassi in quelli affetti da demenza. I pazienti sono stati stratificati in 11 sottogruppi a seconda dei trattamenti cui potevano essere randomizzati. Le caratteristiche demografiche e cliniche (genere, scolarità, peso corporeo, circonferenza vita, glicemia a digiuno) dei pazienti nei vari strati erano diverse e suggerivano che gli psichiatri tendevano a escludere l'olanzapina in favore dell'aripiprazolo nella lista dei farmaci accettabili per i pazienti a rischio di sindrome metabolica. La prevalenza complessiva della suddetta sindrome era del 50% alla visita basale. Fra i pazienti con demenza, c'era una proporzione significativamente inferiore di sindrome metabolica al basale rispetto a quelli con schizofrenia/disturbi schizoaffettivi ($\chi^2 = 8,83$, $p < 0,003$), disturbi dell'umore ($\chi^2 = 10,59$, $p < 0,001$), disturbo post traumatico da stress ($\chi^2 = 8,54$, $p < 0,003$). Le differenze erano forse attribuibili alla durata e al dosaggio della terapia precedente. La proporzione di pazienti che ha interrotto il trattamento prima della fine del *follow-up* andava dal 78,6% per quetiapina all'81,5% per aripiprazolo. Le terapie sono state interrotte dopo una mediana di 26 settimane (25° percentile=6,0; 75° percentile=75,9). Non c'erano differenze significative fra i quattro antipsicotici; tuttavia, la percentuale di pazienti che è rimasta in terapia per almeno 6 mesi era più bassa per aripiprazolo che per olanzapina (26% vs 58%, differenza di rischio= -31%; IC 95%: -0,57 -0,05; $z = -2,37$; $p = 0,02$). Non c'era correlazione fra la diagnosi e la durata della terapia. Nella maggior parte dei pazienti il farmaco interrotto è stato sostituito con un altro. Nel 51,6% dei pazienti di cui erano note le cause dell'interruzione, questa era dovuta agli effetti collaterali, nel 26,9% alla mancanza di efficacia, in ogni caso non era associata al sottogruppo. Dopo circa 3,5 anni dall'inizio dello studio, il braccio quetiapina è stato interrotto a causa dell'elevata incidenza di eventi avversi gravi (38,5%) rispetto agli altri tre farmaci (19%, $\chi^2 = 9,56$, $p < 0,002$). La differenza non era correlata all'età, ai trattamenti precedenti, alla loro durata o al carico della malattia. Nessuno degli antipsicotici ha determinato un cambiamento significativo della psicopatologia, valutata con BPRS. I marcatori metabolici principali non differivano fra i gruppi. L'incidenza cumulativa a un anno di sindrome metabolica era 36,5%. L'unica differenza significativa è stata osservata nel confronto aripiprazolo-olanzapina: 86% vs 55% dei pazienti ha sviluppato la sindrome in un anno (differenza di rischio= 34%; 95% IC: 0,07-0,60; $z = 2,47$, $p = 0,01$). Complessivamente il 23,7% dei pazienti ha sviluppato gravi eventi avversi fra cui morte, ospedalizzazione e condizioni che hanno messo in pericolo di vita ($\chi^2 = 13,43$, $p < 0,005$), senza differenze fra i farmaci, mentre il 50,8% ha sviluppato eventi avversi non gravi ($\chi^2 = 8,57$, $p < 0,04$) entro 24 mesi. Dai confronti appaiati è emerso che gli eventi avversi non gravi erano più frequenti con quetiapina che con aripiprazolo (78% vs 49% differenza di rischio -29%; 95% IC: -0,55 - 0,026; $z = -2,16$; $p < 0,03$) e con olanzapina rispetto a risperidone (73% vs 46%; differenza di rischio= -27%; 95% IC: -0,53 -0,006; $z = -2,01$; $p < 0,04$). Due pazienti di 75 anni con disturbi dell'umore hanno sviluppato attacco ischemico transitorio o ictus (uno con aripiprazolo e uno con quetiapina) e quattro sono deceduti, inclusi tre di età compresa fra 74 e 89 anni con demenza (aripiprazolo, olanzapina e quetiapina i farmaci assunti) e uno di 51 anni con schizofrenia e neoplasia avanzata. Non è stata osservata associazione fra la dose giornaliera e la durata del trattamento, lo sviluppo di sindrome metabolica, gli eventi avversi gravi o non gravi tranne nel caso di aripiprazolo in cui le dosi più elevate erano associate con un maggiore rischio di eventi avversi ($p < 0,02$).

Lo studio ha numerose limitazioni: i risultati non possono essere generalizzati anche ai pazienti <40 anni; la durata della terapia e i farmaci utilizzati precedentemente possono aver contribuito ai cambiamenti metabolici visti precocemente; le dimensioni dei campioni erano insufficienti considerando i pazienti divisi per diagnosi; le conclusioni possono non essere applicabili ai nuovi antipsicotici quali lurasidone e iloperidone. Nonostante ciò il disegno dello studio ha cercato di mimare la pratica clinica e gli autori esprimono preoccupazione per i

risultati, tanto più che paziente e psichiatra potevano escludere uno o due farmaci per motivi di sicurezza o inefficacia. Non è stata confermata la sicurezza di aripiprazolo, che viene preferito all'olanzapina nei pazienti a rischio di sindrome metabolica. L'utilizzo di antipsicotici atipici nei pazienti anziani è problematico: i disturbi psicotici hanno conseguenze gravi su salute, vita lavorativa, famiglia e qualità di vita di chi ne soffre e non ci sono alternative di provata efficacia e sicurezza. Gli autori consigliano i trattamenti psicosociali quando sono appropriati e di seguire le linee guida che raccomandano un uso di questi farmaci a basse dosi per brevi periodi con uno stretto monitoraggio e un'attenta gestione degli effetti collaterali metabolici.

Lo studio ha evidenziato un alto tasso di interruzione delle terapie dopo un trattamento relativamente breve, la mancanza di miglioramenti significativi della patologia secondo la scala BPRS, un'elevata incidenza cumulativa di sindrome metabolica e di eventi avversi gravi e non gravi per tutti i quattro antipsicotici atipici più utilizzati.

Parole chiave: antipsicotici atipici; efficacia e sicurezza; studio clinico con randomizzazione stratificata bilanciata.

Conflitto di interesse: uno degli autori è consulente, ha ricevuto finanziamenti e ha fatto parte dell'ufficio relazioni di AstraZeneca e Bristol Myers Squibb, che commercializzano i farmaci in studio.

Riferimento Bibliografico:

Jin H et al. Comparison of Longer-Term Safety and Effectiveness of 4 Atypical Antipsychotics in Patients Over Age 40: A Trial Using Equipoise-Stratified Randomization. *J Clin Psychiatry*, 2012 Nov 27.

Note

* **La randomizzazione stratificata bilanciata** è un ibrido tra la randomizzazione completa e la scelta del trattamento da parte del clinico. Il disegno particolare ha permesso di bilanciare vantaggi e svantaggi di uno studio completamente randomizzato, che esclude i pazienti per cui anche solo uno dei trattamenti in esame non è accettabile, con quelli di uno studio in cui è il medico a scegliere la terapia, che permette maggiore flessibilità, ma rende difficile il confronto fra specifiche opzioni terapeutiche.

****Brief Psychiatric Rating Scale:** Scala per la valutazione psicopatologica globale (copre aree sintomatologiche relative ai disturbi affettivi, ansiosi e psicotici). La scala prevede la valutazione sia di sintomi che il paziente lamenta che di segni che l'esaminatore osserva.

Due trial randomizzati sul canakinumab^a nell'artrite idiopatica giovanile (*juvenile idiopathic arthritis; JIA*) sistemica

A cura del Dott. Gianluca Miglio

Il principale trattamento della JIA sistemica sono i glucocorticoidi, di cui sono però noti la tossicità e gli effetti a lungo-termine sull'accrescimento e sull'omeostasi ossea. I farmaci antinfiammatori non-steroidi (FANS), il metotressato e farmaci biotecnologici sono ulteriori opzioni di trattamento. Il canakinumab è un anticorpo monoclonale umanizzato anti-interleuchina 1 β (IL-1 β) che inattiva il segnale mediato dall'IL-1 β legando selettivamente la citochina. L'impiego del canakinumab trova il suo razionale sull'evidenza del ruolo centrale dell'IL-1 nella patogenesi della JIA sistemica.

Scopo di questi studi di fase III è stato la valutazione dell'efficacia e della sicurezza del canakinumab (4 mg/kg/mese; dose massima 300 mg; s.c.) nel trattamento della JIA sistemica con manifestazioni sistemiche attive.

I partecipanti sono stati arruolati da Luglio 2009 a Dicembre 2010 in 63 centri (compresi centri italiani) membri del *Paediatric Rheumatology International Trials Organisation* (PRINTO) e del *Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group* (PRCSG). I criteri di eleggibilità hanno compreso: età 2-19 anni, diagnosi di JIA sistemica, manifestazioni sistemiche attive e artriti (rialzi improvvisi della temperatura >38°C; ≥ 2 articolazioni con malattia attiva e livelli della

proteina C-reattiva >30 mg/l). Le terapie di fondo consentite hanno compreso l'impiego di glucocorticoidi, FANS e metotressato. L'impiego concomitante di un altro farmaco biotecnologico o modificante la malattia, la diagnosi della sindrome da attivazione dei macrofagi e di tubercolosi entro 6 mesi dall'arruolamento e la vaccinazione con virus vivi entro 3 mesi dall'arruolamento, sono stati criteri di esclusione.

Il *trial 1* è stato uno studio di 29 giorni, randomizzato, in doppio cieco e contro placebo. A discrezione del medico, i pazienti con febbre persistente dopo il giorno 3 sono stati informati dell'assegnazione e arruolati nel *trial 2* nel caso fossero stati assegnati al gruppo placebo. Anche coloro che al giorno 15 del *trial 1* hanno mostrato una risposta secondo un adattamento di JIA *American Collage of Rheumatology* (ACR) 30 (risposta JIA ACR 30 adattata: assenza di febbre e miglioramento $\geq 30\%$ in ≥ 3 delle 6 variabili del JIA *core-set* e peggioramento $>30\%$ di ≤ 1 variabile) sono stati immediatamente arruolati nel *trial 2*. Il *trial 2* è stato progettato in 2 fasi. La prima è stata uno studio durante il quale i pazienti sono stati trattati in aperto con canakinumab ogni 4 settimane per 12-32 settimane. In questa fase, i pazienti che all'arruolamento stavano assumendo glucocorticoidi e che hanno manifestato una risposta \geq JIA ACR 50 adattata (assenza di febbre e miglioramento di $\geq 50\%$ in ≥ 3 delle 6 variabili del JIA *core-set* e peggioramento $>30\%$ di ≤ 1 variabile), tra la settimana 9 e la 28, hanno potuto ridurre l'esposizione ai glucocorticoidi. I pazienti con sostenuta risposta JIA ACR 30 adattata, senza esposizione ai glucocorticoidi, con riduzione dell'esposizione ai glucocorticoidi o con esposizione stabile ai glucocorticoidi sono stati arruolati nella fase 2 e sono stati randomizzati in rapporto 1:1 in doppio cieco a canakinumab o placebo. Durante questa fase i pazienti con riaccensione di malattia sono stati nuovamente trattati in aperto con canakinumab. Tutti i pazienti senza riduzione dell'esposizione ai glucocorticoidi, senza risposta nel corso della fase in aperto o con riaccensione di malattia nel corso della fase 2 hanno potuto entrare in un'estensione dello studio a lungo-termine in aperto. Le valutazioni cliniche sono state effettuate i giorni 3, 15, 29 e successivamente ogni 28 giorni. L'*outcome* primario del *trial 1* è stato la percentuale di pazienti con risposta JIA ACR 30 adattata. La risoluzione della febbre è stata definita come l'assenza documentata di febbre da JIA sistemica nella settimana precedente la valutazione. Le 6 variabili del JIA *core-set* sono state il numero di articolazioni con artrite attiva (da 0 a 73 articolazioni), il numero di articolazioni con limitata mobilità (da 0 a 69 articolazioni), la valutazione medica globale dell'attività di malattia (su una scala visuale di 100 mm, con punteggio più alto a indicare una maggiore attività di malattia), la valutazione globale del benessere complessivo del paziente da parte dei genitori (su una scala visuale di 100 mm, con punteggio più alto a indicare un benessere peggiore), la valutazione della funzione fisica, attraverso l'uso di una versione validata e adattata del *Disability Index of the Childhood Health Assessment Questionnaire* (CHAQ-DI; su una scala da 0 a 3, con punteggi più alti a indicare una maggiore disabilità) e il livello standardizzato della proteina C-reattiva. L'obiettivo della fase 1 del *trial 2* è stato determinare se $\geq 25\%$ dei pazienti trattati con glucocorticoidi hanno potuto diminuire l'esposizione a questi farmaci. L'obiettivo della fase 2 è stato dimostrare che il tempo alla riaccensione di malattia è maggiore nel gruppo canakinumab rispetto a quello placebo. La riaccensione di malattia è stata definita come ricorrenza della febbre per ≥ 2 giorni consecutivi, peggioramento di $\geq 30\%$ in ≥ 3 delle 6 variabili del JIA *core-set*, con ≤ 1 variabile con miglioramento di $\geq 30\%$, sospensione del trattamento, tranne per i casi con malattia inattiva a ≥ 24 settimane. I pazienti sono stati inoltre valutati per livelli maggiori di miglioramento, comprese le risposte JIA ACR 50, 70, 90 e 100 adattate (assenza di febbre e miglioramenti rispettivamente di $\geq 50\%$, $\geq 70\%$, $\geq 90\%$ o 100% in ≥ 3 delle 6 variabili di risposta e un peggioramento di $>30\%$ in ≤ 1 delle variabili) e per l'inattività di malattia (es., assenza di artriti attive o dei sintomi della JIA sistemica; livello normale della proteina C-reattiva; valutazione medica globale dell'attività di malattia ≤ 10 mm).

Nel *trial 1* sono stati arruolati 84 pazienti: 43 randomizzati al gruppo canakinumab e 41 a quello placebo. Nella fase 1 del *trial 2* sono stati arruolati 177 pazienti. Nella fase 2 sono stati arruolati 100 pazienti: 50 randomizzati al gruppo canakinumab e 50 a quello placebo. Le caratteristiche sono state ben bilanciate tra i gruppi: maschi *trial 1* $\sim 40\%$, *trial 2* $\sim 45\%$, bianchi *trial 1* $\sim 92\%$, *trial 2* $\sim 83\%$; età mediana, 8 anni; mediana del peso corporeo 22,2-28,6 kg; mediana della durata di malattia 1,8-2,7 anni; impiego al basale di metotressato 52-76%; impiego al basale di prednisone 60-72%; precedente impiego di agenti biologici (anakinra, tocilizumab, agenti anti-TNF o altri agenti biologici) 54-66%. Le ragioni d'interruzione dello studio o di ingresso nell'estensione in aperto dello studio (77/177 pazienti)

sono state l'assenza di risposta al giorno 29 (34 pazienti) o l'incapacità di diminuire la dose di glucocorticoidi (24 pazienti). In totale 144 pazienti (81%) sono entrati nell'estensione a lungo termine dello studio.

Al giorno 15 del *trial 1*, 36 pazienti nel gruppo canakinumab (84%) e 4 nel gruppo placebo (10%), hanno ottenuto una risposta \geq JIA ACR 30 adattata, che è stata mantenuta sino al giorno 29 ($p < 0,001$). Al termine della fase 1 del *trial 2*, dopo una mediana di 113 giorni e di 4 iniezioni di canakinumab, 128/175 pazienti (73%) hanno mostrato una risposta \geq JIA ACR 50 adattata e 55/176 (31%) inattività di malattia. In totale 100/177 pazienti (56%) che hanno diminuito l'esposizione ai glucocorticoidi hanno ottenuto una risposta \geq JIA ACR 30 adattata e sono risultati eleggibili per essere randomizzati nella fase 2. In questa fase il tempo mediano alla riaccensione di malattia è stato 236 giorni (IC 95% 141-449 giorni) nel gruppo placebo; non è stato possibile calcolare il medesimo valore per il gruppo canakinumab, dato che $< 50\%$ dei pazienti ha avuto riaccensione di malattia ($p = 0,003$, *log-rank test*). In totale nel gruppo canakinumab 39 pazienti (74% secondo la stima di Kaplan-Meier) non hanno avuto riaccensione di malattia, rispetto a 24 (25%) nel gruppo placebo (diminuzione del rischio relativo del 64%). Al termine della fase 2, 31/50 pazienti (62%) nel gruppo canakinumab e 17/50 pazienti (34%) in quello placebo sono stati giudicati con malattia inattiva.

All'arruolamento 128/177 pazienti (72%) avevano prescrizioni di glucocorticoidi. Cinquantasette/128 pazienti hanno potuto diminuire l'esposizione a questi farmaci; la dose media è passata da 0,34 mg/kg/die a 0,05 mg/kg/die. Quarantadue/128 pazienti hanno sospeso completamente l'assunzione di glucocorticoidi.

Nel corso del *trial 1* nessun paziente ha interrotto lo studio per gli eventi avversi; nella fase 2 del *trial 2*, 3 pazienti nel gruppo placebo si sono ritirati per eventi avversi seri (sindrome da attivazione macrofagica, polmonite e riaccensione della JIA sistemica). Altri 3 pazienti in questo gruppo hanno abbandonato lo studio per eventi avversi non seri (vomito, *rash* e uveiti).

Nel corso del *trial 1* sono stati riportati 2 eventi avversi seri in ciascun gruppo: nel gruppo canakinumab c'è stato 1 caso di sindrome da attivazione macrofagica e 1 di varicella; nel gruppo placebo, 1 episodio di sindrome da attivazione macrofagica e 1 di gastroenterite. Nella fase 1 del *trial 2*, 7 pazienti hanno avuto infezioni non-opportunistiche: 2 sono state associate alla sindrome da attivazione macrofagica; 5 si sono risolte entro 2 settimane. Nella fase 2 si sono manifestati eventi avversi seri in 6 pazienti nel gruppo canakinumab (brachialgia e linfadenopatia, 1 paziente; otite media e frattura dell'arto inferiore, 1 paziente; leucopenia, trombocitopenia e aumenti delle aminotransferasi, 1 paziente; aumento delle aminotransferasi, 1 paziente; infezione delle vie respiratorie, 1 paziente; cisti splenica, 1 paziente), nessuno di questi eventi ha comportato la sospensione del trattamento. Eventi avversi seri si sono manifestati in 6 pazienti nel gruppo placebo (sindrome da attivazione macrofagica e urosepsi, 1 paziente; morbillo e polmonite, 1 paziente, frattura traumatica, 2 pazienti e accensione della JIA sistemica, 1 paziente); 3 di questi pazienti hanno interrotto il trattamento loro assegnato a causa dell'evento stesso. Non è stato rilevato alcun caso di cancro, di tubercolosi o di infezioni opportunistiche in entrambi i *trial*. In 4 pazienti sono stati rilevati anticorpi anti-canakinumab, ma nessuno è risultato neutralizzante. Nel *trial 1*, si è sviluppata trombocitopenia in 2 pazienti nel gruppo canakinumab e in 1/38 pazienti nel gruppo placebo; neutropenia si è sviluppata in 2 pazienti nel gruppo canakinumab. Nella fase 1 del *trial 2*, 11/176 pazienti hanno avuto trombocitopenia e 10/176 neutropenia. Nella fase 2, 3 pazienti nel gruppo canakinumab e 1 in quello placebo hanno avuto trombocitopenia; 6 pazienti nel gruppo canakinumab e 1 in quello placebo, neutropenia. Un paziente ha avuto sia trombocitopenia sia neutropenia e un altro trombocitopenia e sindrome da attivazione macrofagica. Le anomalie negli esami di laboratorio si sono risolte in media entro 33 giorni in tutti i pazienti per i quali sono stati disponibili i dati di *follow-up*. Due pazienti sono deceduti mentre stavano partecipando al *trial 2*: una ragazza di 16 anni che ha ricevuto 8 dosi di canakinumab e poi 6 dosi di placebo per 164 giorni e un ragazzo di 13 anni che in precedenza era stato trattato con anakinra e tocilizumab. La ragazza ha avuto un peggioramento clinico progressivo e urosepsi. Gli esami di laboratorio e l'esame del midollo osseo hanno suggerito l'insorgenza della sindrome da attivazione macrofagica. Durante il trasferimento presso centri specialistici la paziente ha avuto un arresto cardiaco che ha richiesto la rianimazione e l'intubazione. L'esame radiologico del torace era coerente con sindrome da *distress* respiratoria acuta. La paziente è deceduta 7 giorni dopo il trasferimento. Il ragazzo è stato ricoverato per un episodio di gastroenterite da adenovirus, che si è risolta in 14 giorni. Quattro giorni dopo, e dopo aver ricevuto la terza dose di canakinumab, si è reso

necessario un nuovo ricovero per sindrome da attivazione macrofagica. Dopo 3 settimane si è sviluppata ipertensione polmonare severa ed è avvenuto il decesso. Ci sono stati 2 ulteriori decessi di pazienti al di fuori dello studio. Una ragazza di 9 anni che è morta per la progressione della malattia circa 3 mesi dopo l'uscita dallo studio a causa di un effetto terapeutico insoddisfacente e una donna di 19 anni che è morta >2 anni dopo aver ricevuto l'ultima dose di canakinumab (fase 2 del *trial*); il liquor e le colture ematiche della pazienti sono risultate positive allo *Streptococcus pneumoniae*.

Questi 2 trial dimostrano l'efficacia del canakinumab nel trattamento dei pazienti con JIA sistemica e manifestazioni sistemiche attive.

I risultati di questi studi confermano precedenti osservazioni ottenute con l'anakinra che suggerivano che circa il 40% dei pazienti con JIA sistemica ottengono una risposta drammatica e sostenuta alla terapia anti-IL-1. Un limite di questi studi è l'esclusione dei pazienti senza febbre: in un sottogruppo di pazienti con JIA sistemica le manifestazioni sistemiche eventualmente risolvono, mentre proseguono le artriti croniche. Pertanto, l'efficacia del canakinumab in pazienti con JIA sistemica senza febbre non può essere direttamente dedotta dai risultati di questi studi. Inoltre, le informazioni sulla sicurezza del canakinumab sono limitate data la breve durata dell'esposizione al placebo in entrambi i *trial* e l'adozione di un disegno a sospensione; sono quindi necessari dati di sicurezza a lungo-termine.

Parole chiave: canakinumab, artrite idiopatica giovanile, studio di fase III.

Conflitto d'interesse: Lo studio è stato finanziato da Novartis e alcuni autori hanno ricevuto finanziamenti dall'azienda.

Riferimento bibliografico:

Ruperto N., et al., Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *NEJM* 2012; 367:2396-406.

Note:

^aL'EMA ha approvato l'impiego del canakinumab per il trattamento delle Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes (CAPS) negli adulti, adolescenti e bambini di età ≥ 4 anni e con peso corporeo superiore a 15 kg, comprese: la Muckle-Wells Syndrome (MWS), la Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease (NOMID)/Chronic Infantile Neurological, la Cutaneous, Articular Syndrome (CINCA), la Severe forms of Familial Cold Autoinflammatory Syndrome (FCAS)/Familial Cold Urticaria (FCU) che si presenta con segni e sintomi che vanno oltre il rash cutaneo indotto dal freddo.

Trial clinico randomizzato sull'utilizzo di tocilizumab nell'artrite idiopatica giovanile sistemica

A cura del Prof. Giuseppe Nocentini

Il trattamento di questa grave forma di artrite idiopatica giovanile (*Juvenile Idiopathic Arthritis*, JIA) è ancora problematico data la limitata efficacia del metotrexato e degli inibitori del TNF e la tossicità di alte dosi di glucocorticoidi. L'inibitore dell'interleukina (IL)-1 anakinra è efficace in un subset di questi pazienti. In pazienti affetti da JIA sistemica si osservano alti livelli di IL-6. Il tocilizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato che blocca il recettore della IL-6. Un precedente studio che prevedeva la diminuzione progressiva del farmaco ha mostrato che il tocilizumab somministrato ogni 2 settimane alla dose di 8 mg/Kg ha effetti positivi sulla JIA sistemica.

Obiettivo di questo studio di fase III è stato quello di valutare gli effetti terapeutici ed avversi del tocilizumab in pazienti pediatrici affetti da artrite idiopatica giovanile (JIA) sistemica.

Lo studio, ancora in corso, è stato condotto in 43 centri ed è stato strutturato in 2 parti: un trattamento randomizzato in doppio cieco e controllato con placebo della durata di 12 settimane in cui i pazienti sono stati divisi in 2 gruppi paralleli e un prolungamento dello studio

non in cieco (open label) e formato da un solo gruppo, della durata di massimo 5 anni. In particolare, i pazienti sono stati inizialmente randomizzati in due gruppi con un rapporto 2:1: nel primo gruppo i pazienti sono stati trattati con tocilizumab endovena (12 mg/Kg se il peso era <30 kg, 30 Kg, 8 mg/Kg se >30 Kg), ogni 2 settimane, per 12 settimane, nel secondo gruppo con placebo endovena in doppio cieco. I pazienti sono stati stratificati secondo il peso (> o <30 Kg), la durata della malattia (> o <4 anni), dose di trattamento con glucocorticoidi orali (> o <0,3 mg/Kg), concomitanza di trattamento con metotrexato. Ai pazienti trattati con placebo che presentavano i sintomi indicativi di una mancata risposta (febbre >38°C per più di 3 giorni consecutivi, sierosite sintomatica, sindrome da attivazione macrofagica o un ACR che peggiorava almeno del 30% in almeno 3 delle 6 variabili e migliorava di più del 30% in non più di una variabile) è stata offerta la possibilità di utilizzare tocilizumab *open label*. Alla settimana 12, a tutti i pazienti trattati con placebo è stata offerta la possibilità di fare un trattamento con tocilizumab *open label*. A partire dalla sesta settimana, è stata permessa la diminuzione della dose dei glucocorticoidi.

Criteri d'inclusione sono stati: 1) l'età dei pazienti compresa tra 2 e 17 anni; 2) una diagnosi di JIA sistemica che durava da più di 6 mesi e che non rispondeva adeguatamente ai FANS e ai glucocorticoidi; 3) la presenza di almeno 5 articolazioni attive o almeno 2 articolazioni attive più febbre (>38°C per più di 4 giorni) durante le 2 settimane di *screening*. I pazienti potevano assumere FANS, glucocorticoidi orali (con la stessa dose da almeno 2 settimane prima della visita di *baseline*) e metotrexato (con la stessa dose da almeno 8 settimane prima della visita di *baseline*). Altri "farmaci di fondo" non sono stati permessi.

Sono state effettuate 2 visite la settimana per valutare le 6 variabili cruciali del punteggio ACR: numero di articolazioni con artrite attiva, numero di articolazioni con mobilità limitata, punteggio relativo all'attività di malattia attribuito dal clinico (da 0 a 100), punteggio relativo al benessere complessivo attribuito dai genitori (da 0 a 100, con i punteggi più alti che indicano una più alta attività di malattia), il grado di disabilità (da 0 a 3) e la velocità di sedimentazione eritrocitaria. Febbre e rash sono stati annotati almeno 2 volte al giorno su un diario elettronico. Obiettivo primario dello studio è stata la percentuale di pazienti con una risposta ACR30, definita come un miglioramento di almeno il 30% in almeno 3 delle 6 variabili e un peggioramento >30% di massimo 1 variabile. Sono state annotate anche le percentuali dei pazienti con risposte ACR50, 70 e 90.

Sono stati arruolati 112 pazienti, 37 trattati con placebo e 75 con tocilizumab. Circa metà dei pazienti soffriva di manifestazioni sistemiche quando arruolati. Il 54% dei pazienti trattati con placebo sono stati classificati *non-responder* mentre solo 1 paziente è stato *non-responder* durante il trattamento con tocilizumab.

Per quanto riguarda l'*outcome* primario, l'85% dei pazienti trattati con tocilizumab ha mostrato una risposta ACR30, contro il 24% dei pazienti trattati con placebo ($p < 0,001$). Inoltre, il 71% dei pazienti trattati con tocilizumab ha mostrato una risposta ACR70, contro l'8% dei pazienti placebo ($p < 0,001$) e il 37% dei pazienti trattati con tocilizumab ha mostrato una risposta ACR90, contro il 5% dei pazienti placebo ($p < 0,001$). Anche le patologie sistemiche sono state significativamente diverse tra trattati e placebo. Ad esempio, la differenza percentuale tra trattati e placebo relativamente alla presenza di febbre è risultata del 65% e relativamente all'anemia 74%. La proteina C reattiva è rimasta elevata solo in 1 paziente trattato con tocilizumab contro il 94% dei pazienti trattati con placebo. All'interno del gruppo dei trattati, la concentrazione plasmatica e l'area sotto la curva sono state molto diverse tra i pazienti ma questi dati non sono risultati correlati ad una risposta diversa (ACR30, 70 e 90).

La prosecuzione del trattamento durante la seconda fase dello studio ha aumentato la percentuale dei pazienti con ACR90 e senza febbre (59% a 52 settimane). Sempre a 52 settimane, il 48% dei pazienti non mostrava articolazioni attive. Solo il 38% dei pazienti aveva un grado di disabilità moderato/severo contro l'82% alla *baseline*. Il bisogno di glucocorticoidi è risultato diminuito: il 52% dei pazienti hanno sospeso i glucocorticoidi e, negli altri, la dose media assunta è diminuita.

Durante la prima fase dello studio, 66 pazienti trattati con tocilizumab hanno avuto effetti avversi vs 18 pazienti trattati con placebo. In particolare, hanno avuto infezioni 41 pazienti tocilizumab vs 11 placebo. Se si considera il numero di eventi per paziente per anno escludendo la febbre, i pazienti trattati hanno avuto 9,1 eventi vs 7,3 dei trattati con placebo e se si considera il numero di infezioni per paziente per anno i pazienti trattati hanno avuto 3,4

eventi vs 2,9 dei trattati con placebo. Nelle 12 settimane di trattamento gli eventi avversi seri sono stati 4 (di cui 2 infezioni), tutte nei pazienti trattati.

Cumulativamente (inclusi i mesi di trattamento *open label*) sono stati registrati 39 eventi avversi seri, di cui 18 infezioni serie, risolte senza sequele. Non sono state osservate infezioni opportunistiche né tubercolosi. Gli eventi avversi hanno richiesto la sospensione del trattamento in 6 pazienti, tra cui 2 per un aumento eccessivo dei livelli di aminotrasferasi. Inoltre sono stati descritti 3 episodi di sindrome da attivazione macrofagica, tutte risolte. Tre pazienti sono morti durante il trattamento con tocilizumab: un paziente di 17 anni (con lunga storia di malattia e grave ritardo di crescita) alla settimana 50 di trattamento per sospetto pneumotorace; un paziente alla settimana 90 di trattamento per incidente stradale; uno per probabile sepsi streptococcica alla settimana 104. Altri 3 pazienti sono morti dopo aver assunto tocilizumab e aver interrotto il trattamento: uno (con 50 settimane di trattamento) è morto di ipertensione polmonare 13 mesi dopo la sospensione; il secondo (con 48 settimane di trattamento e ritiro per mancata risposta) è morto di ipertensione polmonare 6 mesi dopo la sospensione; il terzo (con 50 settimane di trattamento) è morto probabilmente per sindrome da attivazione macrofagica 13 mesi dopo la sospensione. Il secondo e il terzo paziente sono morti mentre erano in trattamento con un altro farmaco biologico. Neutropenia di grado 3 si è sviluppata in 17 pazienti e di grado 4 in 2. Infine, in 21 pazienti sono stati osservati livelli di alanina aminotrasferasi 2,5 volte superiori al limite superiore della norma. Anticorpi anti-tocilizumab si sono visti in 2 pazienti; entrambi si sono ritirati dallo studio a causa di effetti avversi.

Gli autori sottolineano l'efficacia del trattamento nel gruppo di pazienti arruolati con criteri di inclusione che verosimilmente hanno portato ad escludere pazienti affetti dalle forme più lievi di JIA sistemica caratterizzata da episodi monociclici o policiclici con frequente e spontanea remissione e buona evoluzione. A commento degli effetti avversi, gli autori dichiarano che l'incremento di eventi avversi seri nel gruppo trattato è del 25% e l'incremento delle infezioni serie è dell'11% per anno di trattamento. A commento delle morti, sostengono che casi di ipertensione polmonare sono stati descritti in pazienti affetti da grave JIA sistemica e che in 3 studi su pazienti affetti da questa malattia sono state osservate 2 morti in 80 pazienti, 2 in 111 e 8 in 192. Recentemente uno studio americano ha riportato una mortalità più bassa (6 morti in 962 pazienti), ma lo studio includeva anche pazienti affetti da episodi monociclici o policiclici.

Lo studio dimostra che tocilizumab è efficace in pazienti affetti da JIA severa e persistente. Gli effetti avversi sono comuni e includono infezioni, neutropenia e aumentati livelli di alanina aminotrasferasi.

L'editoriale di accompagnamento a questo articolo e ad un altro comparso nello stesso numero del N Engl J Med sull'utilizzo di canakinumab (*presentato in questa stessa NL*) nel trattamento della JIA sistemica è firmato da Sandborg e Mellins, pediatrie alla Stanford University. Le autrici fanno notare che fino ad ora la JIA è stata una malattia incurabile, decisamente differente dalle altre forme di artrite e definibile più che una malattia autoimmune una malattia auto-infiammatoria sostenuta principalmente dall'immunità innata (similmente al diabete di tipo II e alla malattia infiammatoria intestinale).

Gli studi pubblicati dimostrano che sia il tocilizumab che il canakinumab hanno un'elevatissima efficacia nei confronti di questa patologia che si manifesta con una pronta risposta di un gran numero di pazienti ed un consolidamento della risposta in seguito al prolungamento del trattamento. Un problema metodologico di entrambi gli studi è la dubbia eticità dell'utilizzo del placebo negli studi pediatrici che, infatti, è stato ridotto al minimo in entrambi gli studi.

Valutare la sicurezza del trattamento con questi farmaci è difficile data la gravità della malattia, il numero elevato di pazienti trattati con altri farmaci biologici e l'esiguità del gruppo placebo. Entrambi i gruppi di ricercatori riconoscono che il beneficio del trattamento necessita di essere valutato contro gli apparenti rischi di infezione, neutropenia e disfunzione epatica. Inoltre, preoccupano l'ipertensione polmonare, segnalata anche da un altro studio appena pubblicato (*Arthritis Care Res*, 2012 November 8 - Epub ahead of print) e la sindrome da attivazione macrofagica, che potrebbe essere scatenata da uno sbilanciamento del profilo citochinico. Per ovviare alle difficoltà di individuare i potenziali effetti avversi di questi trattamenti, devono essere percorse nuove strade come l'implementazione di registri consolidati che individuino i

segni indicativi di rischio all'interno della patologia e tengano conto dell'esposizione del paziente a diversi farmaci.

Interessante che la risposta terapeutica ai 2 farmaci sia molto simile. La piccola percentuale di pazienti non responsivi potrebbe suggerire l'esistenza di *subset* diversi di pazienti. Oppure si può ipotizzare che esista una finestra di opportunità terapeutica. Nonostante rimangano aperte numerose questioni relative alla malattia e all'identificazione di altri *target* terapeutici, è indubbio che questi due farmaci segnino l'inizio di una nuova era nel trattamento di questa patologia.

Conflitti di interesse: Lo studio sul tocilizumab è stato concepito da 4 autori del manoscritto e dallo sponsor (Hoffmann-LaRoche). Accordi confidenziali sono in essere tra gli sponsor e gli autori dello studio. Lo sponsor è responsabile della gestione e del processamento dei dati, dell'analisi statistica e dei risultati riportati. L'analisi dei dati è stata effettuata da 3 autori. La prima bozza del manoscritto è stata redatta dal primo autore (che è anche il *corresponding author*) con l'assistenza di altri 2 autori che sono impiegati dello sponsor. Il primo autore ha ricevuto soldi per la propria istituzione dallo sponsor. Alcuni autori hanno ricevuto borse di studio dallo sponsor.

Parole chiave: tocilizumab, artrite idiopatica giovanile sistemica, studio clinico randomizzato

Riferimenti bibliografici

De Benedetti F et al. Randomized Trial of Tocilizumab in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *N Engl J Med* 2012; 367:2385-95.

Sandborg C and Mellins E. A New Era in the Treatment of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *N Engl J Med* 2012; 367:2439-40.

- Dispositivi medici in evidenza -

La biodisponibilità del Salbutamolo nelle urine dopo l'utilizzo di inalatori a valvola volumatici e non volumatici

A cura del Dott. Dario Botti

La maggior parte dei pazienti asmatici utilizza inalatori pressurizzati a dose fissa (pMDI), ma la necessità di coordinare inalazione e funzionamento del *device* è un punto fondamentale. I distanziatori sono stati introdotti in terapia per superare questo problema. Questi sistemi, infatti, permettono al paziente di inalare il farmaco da una camera, riducono il quantitativo di sospensione pressurizzata che si deposita nell'orofaringe e aumentano la possibilità che il farmaco raggiunga il target, minimizzando l'assorbimento orale.

In commercio esistono molti tipi di distanziatori (Aerochamber, Babyhaler, Volumatic); i più utilizzati in Iran sono Asthm Yar e Dam Yar. Bisogna ricordare che non esistono studi convincenti sull'efficacia dei distanziatori. La misurazione della funzione polmonare è stata usata in passato per effettuare una comparazione d'efficacia tra i vari distanziatori, ma anche la concentrazione del principio attivo nelle urine nei 30 minuti dopo l'inalazione viene utilizzata per valutare le differenze di biodisponibilità sistemica fra i diversi device.

L'obiettivo di questo studio è stato comparare la concentrazione urinaria di salbutamolo come misura di biodisponibilità relativa del farmaco inalato al polmone attraverso due distanziatori a valvola in uso in Iran. In secondo luogo è stata valutata anche l'efficacia clinica in termini di parametri spirometrici.

I pazienti sono stati reclutati nella clinica NRITLD (National Research Institute for Tuberculosis and Lung Disease), Masih Daneshvari Hospital, e sono stati esclusi pazienti con asma severo, BPCO, nefropatici, fumatori e tutti quelli non aderenti al protocollo di studio. Tutte le terapie antiasma eccetto i corticosteroidi sono stati interrotte almeno 12 ore prima dell'uso del distanziatore.

Il materiale dei distanziatori valutati nello studio era policarbonato (con camera di 750 ml, volumatic - Asthm Yar - e con camera di 140 ml, non volumatic - Dam Yar -). I pazienti sono stati educati nell'utilizzo del *device* e hanno praticato la corretta tecnica d'inalazione con il distanziatore. Quattro dosi di salbutamolo sono state inalate attraverso Asthm Yar o Dam Yar. Ciascun soggetto ha fornito un campione di urine 30 minuti dopo la prima inalazione, su cui saggiare la quantità di principio attivo inalato e del suo coniugato solfato, fornendo così un metodo non invasivo per determinare la biodisponibilità del farmaco utilizzando distanziatori diversi. I pazienti sono stati istruiti ad inalare 4 puff di salbutamolo (400 mcg) con Asthm Yar e Dam Yar separatamente, assegnati per via randomizzata ad utilizzare uno dei due diversi *device* (la prima settimana) e l'altro nella seconda fase dello studio (la seconda settimana).

La prima misura di *outcome* dei parametri spirometrici è stata il cambiamento nel Forced Expiratory Volume (FEV₁) nel primo secondo di espirazione 10 minuti dopo l'inalazione di salbutamolo. Altri parametri spirometrici sono stati il Forced Expiratory Flow (FEF)_{50%}, FEF_{25-75%}, il Peak Expiratory Flow (PEF), la Forced Vital Capacity (FVC), e il rapporto FEV₁/FVC.

Quaranta pazienti (25 donne e 15 uomini) con un'età media di 43,10 ± 12,99 anni sono stati arruolati. C'è stato un miglioramento nei parametri spirometrici dopo aver utilizzato i due diversi distanziatori (P < 0.002). Comunque non c'è stata una differenza significativa fra i due distanziatori nei test di miglioramento della funzionalità respiratoria.

La concentrazione di salbutamolo rinvenuta nelle urine è stata 1188,84 ± 478,80 ng/ml utilizzando Asthm Yar e 926,68 ± 351,95 ng/ml utilizzando Dam Yar; la percentuale di farmaco escreto differisce quindi significativamente fra i 2 gruppi (P = 0.002).

Asthm Yar è più capiente e più ingombrante rispetto a Dam Yar, ma i risultati dello studio dimostrano una differenza rispetto al distanziatore più piccolo: un più ampio volume della camera del *device* comporta una maggiore disponibilità di farmaco rispetto all'altro. Questi risultati sono in linea con i report relativi alla migliore biodisponibilità di farmaco concessa dai distanziatori ad ampio volume. In conclusione, però, sebbene i risultati indichino una biodisponibilità relativa migliore nell'utilizzo di Asthm Yar rispetto a Dam Yar, la loro importanza clinica dovrebbe essere ulteriormente testata.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Parole chiave: distanziatori, aerosol pressurizzati, biodisponibilità salbutamolo

Riferimento bibliografico

Fahimi F. et al, The Bioavailability of Salbutamol in Urine via Volumatic and Nonvolumatic Valved Holding Chambers.

I chirurghi ortopedici spesso sottostimano il costo di dispositivi medici impiantabili

A cura della Dott.ssa Maria Cecilia Giron

Il rapido ed insostenibile aumento della spesa sanitaria americana è diventato un importante problema di politica sociale tanto da attrarre l'attenzione della stampa e della letteratura ortopedica. Il costo dei dispositivi medici impiantabili (DMI) è stato stimato essere pari a 80 miliardi di dollari nel 2007 e quello in particolare dei DMI ortopedici avere una crescita annuale del 9.8% raggiungendo i 23 miliardi di dollari nel 2012. Uno studio recente dell'*US Government Accountability Office (GAO)* condotto in 31 ospedali ha evidenziato che la spesa per procedure, che implicavano l'uso di DMI, è aumentata da 16.1 a 19.8 miliardi di dollari in un periodo di 5 anni tra il 2004 ed il 2009, e questo aumento di costi è dovuto soprattutto ai dispositivi ortopedici. L'artroplastica totale d'anca insieme a quella di ginocchio costituiscono la categoria di interventi con più alta spesa per Medicare.

La produzione di DMI ortopedici è un campo industriale fortemente competitivo ed i contratti di vendita fra la ditta produttrice e l'ospedale sono normalmente confidenziali. Per questo gli ortopedici non conoscendo il prezzo dei DMI possono cadere nell'errore di credere che l'uso di

nuovi DMI assicurati un miglior esito senza sapere che i costi potrebbero lievitare e portare la spesa sanitaria a livelli fuori controllo, senza differenze di beneficio. Il costo medio per protesi d'anca e di ginocchio è aumentato di più del 100% negli ultimi dieci anni, portando la spesa sanitaria a livelli insostenibili. Nel prossimo futuro diventerà importante per i chirurghi ortopedici una conoscenza approfondita di sul rapporto costo/beneficio dei trattamenti basati sull'uso di DMI.

Scopo del presente studio è stato valutare i) il grado conoscenza degli specializzandi in ortopedia e degli stessi chirurghi ortopedici sul costo dei DMI; ii) quanto accuratamente i chirurghi sono consapevoli dei costi dei DMI; iii) quale metodica forniva una più accurata stima dei costi espressa dagli specializzandi in ortopedia e dai chirurghi ortopedici.

Questo studio è stato condotto presso l'*Orthopedic Surgery Department* di due Ospedali Universitari di grandi dimensioni, l'*University Hospitals Case Medical Center* (Cleveland, OH) e l'*University of Michigan Medical Center* (Ann Arbor, MI) negli Stati Uniti, con la somministrazione di un questionario, contenente 17 domande, a 60 specializzandi in ortopedia e a 37 esperti chirurghi ortopedici. Il questionario è stato completato da 36 (60%) specializzandi, con gradi diversi di tirocinio, e da 15 (41%) chirurghi con un'attività professionale pratica, compresa tra meno di 5 anni e più di 25 anni. A tutti i partecipanti è stato chiesto di stimare il costo di 13 diversi DMI comunemente usati in ortopedia, di cui è stata fornita descrizione dettagliata con esatto numero di viti o con precisa quantità di cemento osseo. Una volta raccolti, i questionari sono stati suddivisi in due gruppi (specializzandi e chirurghi esperti) e poi ulteriormente divisi per anni di esperienza pratica dei partecipanti. L'accuratezza della stima dei costi è stata calcolata paragonando le risposte con i costi reali ospedalieri forniti in maniera confidenziale da un ospedale dello studio e riportata come errore in percentuale.

Due partecipanti hanno classificato la loro conoscenza sui costi dei DMI come buona, mentre 12 partecipanti l'hanno valutata come media, gli altri 32 come bassa ed i restanti 5 come nessuna conoscenza. La percentuale media totale di errore sulla stima dei costi è stata pari a $69 \pm 42\%$ (intervallo, 29-289%). Nel 67% dei casi il costo è stato sottostimato e nel 37% dei casi sovrastimato, in pari proporzione tra il gruppo degli specializzandi e quello dei chirurghi esperti. L'errore percentuale medio della stima è stato maggiore ($p=0.10$) per gli specializzandi ($73 \pm 50\%$, intervallo, 29-289%) rispetto ai chirurghi esperti ($59 \pm 9\%$, intervallo, 49-79%). Sia gli specializzandi sia gli esperti chirurghi hanno dimostrato differenze intra- ed inter-gruppo nell'accuratezza della stima del prezzo di precisi DMI.

In conclusione, questo studio evidenzia che i) ai medici specialisti di solito non interessa il costo dei DMI visto il basso tasso di partecipazione al questionario; ii) esiste una povera conoscenza sul costo dei DMI, come dichiarato da più del 50% dei partecipanti allo studio; iii) c'è una tendenza a sottostimare i costi dei DMI sia in termini generali che specificatamente per un preciso impianto. Dal momento che uno studio recente (*J Bone Joint Surg Am* 2012;94:1693-1698) ha evidenziato che in California l'artroplastica d'anca può variare in termini di costo da 1797 dollari a 12093 dollari, è fondamentale un coinvolgimento degli ortopedici nel contenimento della spesa dei DMI e la messa in atto di nuove percorsi educativi al fine di fornire sia agli specializzandi che ai chirurghi esperti le conoscenze non solo sui costi dei DMI ma anche sull'efficacia degli stessi.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Parole chiave: dispositivi medici impiantabili, costo, ortopedia.

Riferimento bibliografico

Streit JJ et al. Orthopaedic Surgeons Frequently Underestimate the Cost of Orthopaedic Implants. Clin Orthop Relat Res. 2012; doi:10.1007/s11999-012-2757-x.

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

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. Dario Botti (Università degli Studi di Milano) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (II Università degli Studi di Napoli) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova) Dott.ssa Francesca Groppa (Università degli Studi di Padova) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia) Dott.ssa Francesca Parini (Università degli Studi di Brescia) Dott.ssa Tiziana Sinagra (Università di Catania) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa) Dott. Vincenzo Urso (Università degli Studi di Catania)
Supervisione	Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF

Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"

Contatti: 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; sif.informazione@segr.it; sifcese@comm2000.it.

DISCLAIMER – Leggere attentamente

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