



Newsletter numero 139 del 15.02.2014

---

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

- Confronto tra farmaci generici e farmaci di marca fuori brevetto: risultati di uno studio retrospettivo condotto in cinque ASL della Regione Lombardia
- Evoluzione delle linee guida per l'utilizzo di Farmaci Antinfiammatori Non Stereoidi topici nel trattamento dell'osteoartrosi
- L'anastrazolo per la prevenzione del tumore al seno in donne in post-menopausa ad alto rischio ((the International Breast Cancer Intervention Study II-IBIS-II): uno studio clinico internazionale in doppio cieco, randomizzato e controllato con placebo
- Efficacia dell'insulina glargine rispetto alla glimepride sulla funzionalità delle cellule del pancreas in pazienti con diabete di tipo 2 non controllato con metformina: un RCT open-label.
- Metformina nel cancro della prostata castrazione-resistente naïve alla chemioterapia: uno studio multicentrico di Fase 2 (SAKK 08/09)
- Infusione continua intra digiunale di levodopa carbidopa gel intestinale in pazienti con malattia di Parkinson di stadio avanzato: studio randomizzato, controllato, in doppio cieco, double dummy

**Confronto tra farmaci generici e farmaci di marca fuori brevetto: risultati di uno studio retrospettivo condotto in cinque ASL della Regione Lombardia**  
A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

La presenza dei farmaci generici sul mercato farmaceutico mondiale ha cambiato in maniera significativa le strategie di vendita delle case farmaceutiche e il comportamento degli operatori sanitari direttamente coinvolti nella prescrizione e nel consumo dei farmaci. In Italia, il mercato dei generici ha determinato una riduzione del 40-60% del prezzo dei farmaci. Quasi la metà del consumo dei farmaci e circa il 28% della spesa è composta da farmaci a brevetto scaduto, sebbene molte delle prescrizioni siano ancora incentrate su farmaci di marca (branded), mentre negli altri Paesi europei si prediligono i farmaci generici (unbranded). Nell'ambito dei farmaci a brevetto scaduto, in Italia i generici coprono una fetta di mercato ancora relativamente piccola (circa il 15% come quantità e il 7% come spesa) in confronto al resto d'Europa (60-80% come quantità e 30-40% come spesa). In Italia, vi è, inoltre, scarsa documentazione scientifica relativamente ai costi sanitari e sociali e agli esiti nella normale pratica clinica della sostituzione del farmaco di marca con il farmaco generico. Ciò induce una certa sfiducia nel farmaco generico (unbranded) da parte sia del medico che del paziente. Tuttavia, la presenza sul mercato dei farmaci generici è una condizione necessaria per creare una competizione sui prezzi e liberare così risorse per il Sistema Sanitario Nazionale.

Nell'attuale contesto di riduzione e controllo della spesa sanitaria pubblica, le Aziende Sanitarie Locali (ASL) utilizzano come strumenti di controllo della spesa banche dati amministrative al fine di monitorare il consumo dei farmaci e il rimborso per i pazienti da parte del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Alla luce di ciò, scopo dello studio è stato quello di confrontare le differenze tra farmaci generici e farmaci di marca a brevetto scaduto nella reale pratica clinica.

A tal fine, è stata condotta una meta-analisi raggruppando i dati di 5 ASL della Regione Lombardia (Lecco, Bergamo, Pavia, Milano città e Milano2), utilizzando le seguenti banche dati amministrative: Farmaceutica Territoriale, Database Anagrafica Assistenti, Specialistica Ambulatoriale, Diagnostica Strumentale, Scheda Dimissione Ospedaliera (SDO).

La selezione dell'area terapeutica è stata effettuata tenendo conto che, al tempo dell'estrazione dei dati (2008), i farmaci generici coprivano almeno il 10% del volume prescrittivo dell'area terapeutica considerata. Le aree terapeutiche e i corrispondenti farmaci in studio sono stati i seguenti:

- Diabete: metformina - A10BA02
- Ipertensione: amlodipina - C08CA01
- Dislipidemia: simvastatina - C10AA01
- Psichiatria: sertralina - N06AB06
- Cardiologia: propafenone - C01BC03
- Osteoporosi: alendronato - M05BA04

Sono stati inclusi nell'analisi tutti i pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione di uno dei farmaci in studio tra gennaio 2008 e dicembre 2008. I pazienti sono stati monitorati per un periodo di 34 mesi a partire dalla data indice (data della prima prescrizione). Al fine di considerare solo i nuovi assuntori, è stato stabilito un periodo di wash-out (periodo in cui i pazienti non avevano ricevuto alcuna prescrizione dei farmaci in studio) di 12 mesi. Sono stati, inoltre, esclusi i pazienti con una sola prescrizione dei suddetti farmaci (uso sporadico) e i pazienti che avevano ricevuto la prescrizione, nel periodo di osservazione, sia del farmaco generico che del farmaco di marca.

L'obiettivo dello studio è stato quello di confrontare il trattamento con farmaci generici rispetto a quello con farmaci di marca in termini di: persistenza e compliance alla terapia, mortalità, consumo delle risorse e altri costi sanitari (ospedalizzazioni, esami specialistici, altri farmaci). La persistenza della terapia è stata definita come l'intervallo di tempo, misurato in giorni, compreso tra la prima dispensazione e l'interruzione del trattamento. Il numero totale di giorni di terapia è stato calcolato sulla base della DDD (Dose Definita Die). La compliance alla terapia è stata calcolata mediante il Medical Possession Ratio (MPR), ossia il rapporto tra il numero di confezioni, dispensate nel periodo di persistenza, moltiplicato per il numero di DDD/confezione, diviso per il numero totale di giorni fino alla modifica della terapia. Relativamente agli altri

esiti, i dati sulle percentuali di ospedalizzazioni sono stati analizzati considerando che i pazienti avessero assunto in maniera costante il trattamento per almeno 6 mesi (1 anno per i pazienti che assumevano simvastatina o propafenone). Il tasso di ospedalizzazione, il numero di visite specialistiche e la mortalità sono stati calcolati considerando i pazienti persistenti per l'intero periodo di terapia. Relativamente all'analisi dei costi (per il SSN), è stato definito un costo totale per ciascun paziente stratificando per farmaco generico e di marca (incluso i costi per tutte le prescrizioni, ospedalizzazioni da tutte le cause, servizi ambulatoriali e visite da tutte le cause, in un anno di terapia continuativa). E' stata, inoltre, condotta un'analisi dei costi considerando solo i costi delle prescrizioni e delle ospedalizzazioni correlate alla patologia in questione.

Il profilo demografico dei pazienti per ciascuna area terapeutica è stato espresso in termini di sesso (numero e percentuale) e fasce di età (numero e percentuale) alla data indice. Le prescrizioni sono state stratificate per area terapeutica, molecola e numero di confezioni (numero totale di confezioni, numero di pazienti, numero medio di confezioni per paziente e numero medio di DDD per paziente). Il costo totale del trattamento (ospedalizzazioni, procedure cliniche ambulatoriali, altri farmaci) è stato stratificato per area terapeutica e molecola (in euro).

Le 5 ASL in studio hanno coperto una popolazione di 3.847.004 soggetti. Il campione selezionato ha incluso 347.073 pazienti o il 9,02% della popolazione servita dalle suddette ASL. Il 67% dei pazienti è stato trattato con farmaci di marca a brevetto scaduto. L'età media dei pazienti è stata di 68 anni, senza alcuna differenza tra i due gruppi e con un range di 60-80 anni. Nessuna differenza statisticamente significativa è stata osservata nei due gruppi di pazienti in studio sia in termini di fasce d'età che di sesso.

Il numero di giorni in cui i pazienti hanno aderito in maniera costante al trattamento è variato in media dai 267 ai 376 giorni in entrambi i gruppi. La persistenza al trattamento è risultata maggiore nei pazienti trattati con farmaci generici (circa 49 giorni), con differenze statisticamente significative. La compliance dei pazienti variava in media dal 61% al 69%, con differenze significative a favore del gruppo trattato con farmaci generici, ad eccezione dei gruppi con propafenone e alendronato.

I dati sulle ospedalizzazioni e visite specialistiche dei pazienti persistenti al trattamento non hanno mostrato alcuna differenza tra i due gruppi. Sono state, invece, osservate differenze in termini di mortalità a favore dei pazienti trattati con farmaci generici, ad eccezione di quelli trattati con propafenone. Relativamente ai costi sanitari medi per i pazienti persistenti al trattamento, in un anno di osservazione, è stata calcolata una spesa media annuale nel gruppo trattato con farmaci di marca di 784 euro rispetto al gruppo trattato con farmaci generici di 739 euro. La differenza nella spesa sanitaria non è, tuttavia, risultata significativa, tranne nel caso del gruppo trattato con propafenone.

L'analisi di confronto tra farmaci generici e farmaci di marca a brevetto scaduto, sulla base dei dati derivanti da banche dati amministrative di 5 ASL della Regione Lombardia, ha evidenziato che non vi sono differenze statisticamente significative tra i due gruppi in studio nella reale pratica clinica.

Sebbene l'uso dei farmaci generici sia stato introdotto da molti anni e sia ampiamente diffuso nei Paesi più avanzati, in Italia vi è un forte scetticismo, che pone il nostro Paese agli ultimi posti tra i Paesi europei nell'uso di questo importante strumento clinico. Evidenze in letteratura e uno studio condotto dall'Agenzia Regolatoria Statunitense (Food and Drug Administration, FDA) hanno sottolineato che non vi sono sostanziali differenze tra i farmaci di marca e i generici dal punto di vista dell'efficacia clinica, dell'effetto terapeutico e della sicurezza. Inoltre, avendo il farmaco generico un prezzo più basso, quasi o completamente rimborsato dal SSN, può favorire una migliore aderenza al trattamento, poiché è noto che i pazienti che devono contribuire al costo del farmaco, anche se parzialmente, non aderiscono alla terapia in maniera ottimale.

Come evidenziato dagli stessi autori, lo studio descritto presenta, inoltre, diversi limiti. Innanzitutto, le variabili cliniche considerate non definiscono in maniera completa i due gruppi a confronto: non sono state considerate, infatti, condizioni di familiarità, storia clinica e stile di vita dei pazienti. La gravità dello stato patologico dei pazienti è stata valutata solo mediante misure surrogate (ospedalizzazioni, esami e uso di altri farmaci). Il periodo di osservazione,

seppur ampio (34 mesi), può non essere sufficiente per confermare gli indicatori di esito considerati. Inoltre, un limite insito negli studi epidemiologici, basati su banche dati amministrative, riguarda la mancata conoscenza della reale assunzione del trattamento da parte del paziente, che non può essere indicata dai soli dati di prescrizione e dispensazione. Nonostante tali limiti, lo studio ha dimostrato che il SSN italiano potrebbe beneficiare del mercato dei farmaci generici, liberando risorse destinate al rimborso o all'uso di terapie innovative, se il nostro Paese si allineasse al consumo medio dei farmaci generici registrato negli altri Paesi europei. La stessa Organizzazione Mondiale della Sanità definisce tra i 10 fattori chiave di un sistema sanitario inefficace il mancato utilizzo di farmaci generici.

Parole chiave: farmaco generico, farmaco di marca, consumo e spesa dei farmaci, persistenza e compliance alla terapia, meta-analisi.

Conflitti di interesse: Nessun conflitto dichiarato.

Riferimento bibliografico:

Colombo GL, Agabiti-Rosei E, Argonato A, Mencacci C, Montecucco CM, Trevisan R. Off-Patent Generic Medicines vs. Off-Patent Brand Medicines for Six Reference Drugs: A Retrospective Claims Data Study from Five Local Healthcare Units in the Lombardy Region of Italy. PLoS One. 2013; 8 (12): e82990.

### Evoluzione delle linee guida per l'utilizzo di Farmaci Antinfiammatori Non Stereoidi topici nel trattamento dell'osteoartrosi

A cura del Dott. Fausto Chiazza

L'osteoartrosi (OA) è una malattia degenerativa cronica dolorosa, che colpisce anche, ginocchia e mani, e che spesso richiede un trattamento a lungo termine per alleviare la sintomatologia acuta e per prevenire le complicanze (distruzione della cartilagine articolare, danneggiamento dell'osso subcondrale, rimodellamento osseo, atrofia dei muscoli periarticolari, stiramento capsulare, e sinovite).

L'utilizzo dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) per via orale è diventato parte integrante nel trattamento dell'OA pur comportando il rischio di effetti collaterali gastrointestinali, cardiovascolari e renali. Il rischio è maggiore nell'anziano ed è aumentato dall'utilizzo di alte dosi, dalla durata del trattamento, dalle comorbilità e dalla co-somministrazione di altri farmaci.

La somministrazione topica dei FANS ha dimostrato avere un effetto analgesico attraverso lo stesso meccanismo d'azione della via orale, ma essendo la loro attività confinata al solo sito di applicazione, il rischio di effetti sistemici risulta drasticamente ridotto.

Gli autori si sono proposti di comparare le diverse linee guida per il trattamento della OA alla luce dell'aumento della disponibilità e dell'accettazione del trattamento topico con FANS in questa condizione patologica.

Attualmente le linee guida disponibili per la gestione dell'OA comprendono quelle sviluppate dall'American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS), dall'American College of Rheumatology (ACR), dall'American Geriatrics Society (AGS), dall'American Pain Society (APS), e dall'Osteoarthritis Research Society International (OARSI). In Europa si distinguono l'European League Against Rheumatism (EULAR) e lo United Kingdom's National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).

Il NICE è stato il primo e l'unico a raccomandare nelle proprie linee guida l'utilizzo topico dei FANS prima del trattamento orale. Le linee guida dell'EULAR raccomandano l'uso topico piuttosto che le terapie sistemiche per il trattamento dell'OA della mano, mentre non forniscono indicazioni per i FANS topici nel trattamento dell'OA del ginocchio. L'OARSI raccomanda i FANS ad uso topico solamente come seconda scelta o come terapia aggiuntiva nei pazienti nei quali il dolore non risponde al trattamento con paracetamolo.

Nonostante i FANS ad uso topico siano largamente utilizzati in Europa da lungo tempo, negli USA la prima formulazione topica approvata è stata quella a base di diclofenac gel 1% nel

2007. L'ACR ha recentemente concluso, nelle proprie linee guida aggiornate, che l'utilizzo topico dei FANS dovrebbe essere considerato tra le diverse terapie di prima scelta per il trattamento dell'OA della mano o del ginocchio, preferendolo alla terapia orale in pazienti di età superiore ai 75 anni. La AAOS è stata la prima organizzazione statunitense a raccomandare l'utilizzo topico dei FANS come trattamento di prima scelta nell'OA del ginocchio in alternativa all'uso orale o al tramadolo.

Questo recente cambiamento nelle linee guida americane è stato supportato da molti studi clinici in doppio cieco randomizzati. Ad esempio, in due di questi studi, di 8 e 12 settimane, i pazienti affetti da OA, rispettivamente della mano o del ginocchio, sono stati sottoposti a somministrazione topica con diclofenac gel 1%, ed in entrambi i casi si sono riscontrati significativi miglioramenti nell'intensità del dolore e nella funzionalità rispetto al placebo. In un altro studio pazienti affetti da OA del ginocchio sono stati trattati con una soluzione topica di diclofenac al 1,5% in 45.5% di DMSO per 12 settimane. La terapia ha prodotto un miglioramento, significativo se confrontato con il placebo, nel dolore, nella funzionalità e nella valutazione generale del paziente. Il trattamento topico con diclofenac ha prodotto un effetto terapeutico paragonabile a quello del diclofenac orale a lento rilascio.

Studi clinici di breve durata condotti con FANS ad uso topico suggeriscono che questo trattamento potrebbe essere l'opzione terapeutica d'elezione per i pazienti affetti da OA ad alto rischio per l'insorgenza di effetti collaterali da FANS. Analisi post hoc a lunga durata (12 mesi) condotti su pazienti affetti da OA del ginocchio stratificati per età (>65 anni o <65 anni) e trattati con diclofenac gel 1%, hanno mostrato effetti collaterali cardiovascolari e gastrointestinali simili tra i due gruppi d'età.

Ad oggi solo il NICE e la AAOS raccomandano il trattamento topico con FANS come prima scelta nel trattamento dell'OA del ginocchio. Le linee guida dell'EULAR individuano la somministrazione topica di FANS come prima opzione per l'OA della mano. Altre linee guida, ad esempio quelle dell'ACR, raccomandano i FANS topici come trattamento di prima scelta solo per selezionate popolazioni di pazienti ad alto rischio. Altre linee guide americane, tuttavia, non sono state aggiornate in seguito alla recente approvazione delle formulazioni ad uso topico di diclofenac da parte del FDA.

Parole chiave: Osteoartrosi, FANS topico, linee guida

Conflitto di interessi: nessuno.

Riferimenti bibliografici

C. M. Balmaceda, Evolving guidelines in the use of topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis. BMC Musculoskeletal Disorders 2014, 15:27.

**L'anastrazolo per la prevenzione del tumore al seno in donne in post-menopausa ad alto rischio ((the International Breast Cancer Intervention Study II-IBIS-II): uno studio clinico internazionale in doppio cieco, randomizzato e controllato con placebo**  
A cura del Prof. Giuseppe Nocentini

Gli estrogeni sono un fattore chiave nella carcinogenesi del tumore del seno e la loro produzione dipende dall'enzima aromatasi, che converte gli androgeni in estrogeni. Trial clinici sulla terapia adiuvante hanno dimostrato che gli inibitori dell'aromatasi prevengono le ricorrenze del tumore e la comparsa di nuovi tumori nella mammella controlaterale meglio del tamoxifene. Nello studio MAP.3 l'inibitore dell'aromatasi examestano è stato comparato col placebo per la prevenzione del cancro della mammella in donne ad alto rischio in post-menopausa ed è risultato efficace.

Obiettivo dello studio è stato quello di valutare se l'inibitore dell'aromatasi anastrozolo è efficace e sicuro nel prevenire il cancro della mammella in donne ad alto rischio in post-menopausa.

Tra il 2 febbraio 2003 e il 31 gennaio 2012 sono state reclutate donne in post-menopausa di età compresa tra i 40 e i 70 anni. I centri di reclutamento sono stati 153, sparsi in 18 Paesi. Criteri d'inclusione sono stati: donne di età compresa tra i 45 e i 60 anni con un rischio relativo di cancro alla mammella più alto di almeno 2 volte rispetto alla popolazione generale, donne di età compresa tra i 60 e i 70 anni con un rischio relativo di cancro alla mammella più alto di 1,5 volte, donne di età compresa tra i 40 e i 45 anni con un rischio relativo di cancro alla mammella più alto di 4 volte. Donne che non presentavano i criteri sopra enunciati potevano essere incluse se il modello di Tyrer-Cuzick indicava un rischio di cancro alla mammella superiore al 5% nei successivi 10 anni. Sono state escluse: donne in pre-menopausa, con un cancro della mammella in anamnesi (tranne un carcinoma duttale in situ, positivo per il recettore degli estrogeni, diagnosticato da meno di 6 mesi e trattato con mastectomia), con un cancro invasivo da meno di 5 anni in anamnesi (tranne cancro della pelle che non fosse un melanoma e cancro cervicale), che hanno fatto uso di modulatori selettivi degli estrogeni per almeno 6 mesi negli ultimi 5 anni, che manifestavano la volontà di continuare la terapia ormonale sostitutiva, che avevano subito una mastectomia profilattica, con evidenze di osteoporosi severa (T score  $\leq -4$  o più di 2 fratture vertebrali), con aspettativa di vita inferiore ai 10 anni, che risultavano inadatte allo studio per motivi psichici o fisici, con anamnesi di intolleranza al glutine o al lattosio.

Le donne eleggibili sono state randomizzate nel gruppo placebo o nel gruppo trattato con anastrozolo (1 mg al giorno per 5 anni) secondo un rapporto 1:1 e la randomizzazione è stata stratificata secondo il Paese in blocchi da 6, 8 o 10. Tranne il ricercatore addetto all'elaborazione statistica dei dati, tutti gli altri ricercatori ignoravano il gruppo d'appartenenza dei pazienti.

L'end-point primario è stato la diagnosi di cancro della mammella confermata con istologia. End-point secondari sono stati diagnosi di cancro della mammella positivo per il recettore degli estrogeni, la mortalità da cancro della mammella, la presenza di altri tumori, di malattie cardiovascolari e di fratture. Sono stati valutati anche gli effetti avversi e la morte non dovuta a cancro della mammella.

Le donne sono state valutate all'arruolamento (baseline), dopo 6 mesi, 12 mesi e poi ogni anno, fino al quinto anno. Il follow-up è stato eseguito tramite visite e questionari annuali. Alla visita di baseline è stato fatto un esame obiettivo della mammella e una mammografia per escludere la presenza di cancro alla mammella. La mammografia è stata ripetuta ogni 2 anni. Alla baseline è stata valutata anche la presenza di osteoporosi. La valutazione della presenza di eventuali biomarker tumorali è stata effettuata tramite esame del sangue alla baseline, dopo 1 anno e dopo 5 anni. L'analisi statistica è stata effettuata sulla base della "intention-to-treat".

Sono state randomizzate 3864 donne con età media di 59,5 anni. Il 18% di loro aveva più di 65 anni. Il 47% aveva fatto precedentemente uso di terapia ormonale sostitutiva e il 33% erano state isterectomizzate. Il 49% aveva due o più parenti di primo grado con cancro alla mammella e/o all'ovaio. Il 34% aveva un parente di primo grado con tumore alla mammella prima dei 50 anni. L'8% aveva avuto diagnosi di carcinoma duttale in situ positivo al recettore degli estrogeni nei 6 mesi precedenti, trattato con mastectomia, e il 9% aveva avuto una lesione benigna con diagnosi di carcinoma lobulare in situ o iperplasia atipica. Il termine dello studio è stato fissato al 15 maggio 2013. La durata media del follow-up è stata di 5 anni. Al termine dello studio 979 donne (51%) del gruppo anastrozolo e 975 donne del gruppo placebo avevano terminato i 5 anni di trattamento. È stata stimata una compliance al trattamento del 68% nel gruppo anastrozolo e 72% nel gruppo placebo. La principale ragione per la sospensione del trattamento sono stati gli eventi avversi (20% nel gruppo anastrozolo e 15% nel gruppo placebo) e il rifiuto della paziente (5%). Al termine dello studio, 357 donne nel gruppo anastrozolo e 450 donne nel gruppo placebo hanno continuato il trattamento.

Sono stati osservati più tumori al seno (incluso carcinoma duttale in situ) nel gruppo placebo che nel gruppo trattato (85 diagnosi vs 40, HR 0,47%, CI 0,32-0,68;  $p < 0,0001$ ). La differenza più importante è stata osservata nei carcinomi invasivi positivi per i recettori degli estrogeni (20 vs 47), mentre non è risultata statisticamente significativa la differenza nei carcinomi invasivi negativi per i recettori degli estrogeni (11 vs 14). L'incidenza cumulativa prevista di tutti i tipi di cancro del seno dopo 7 anni è risultata doppia nel gruppo placebo rispetto al gruppo trattato, suggerendo che 36 donne (CI 33-44) necessitano di trattamento con anastrozolo per prevenire 1 cancro. L'anastrozolo ha ridotto la frequenza di tumori invasivi di alto grado (9 vs 26) molto più efficacemente di quelli di basso grado (7 vs 8) ed è stato più

efficace nella prevenzione dei tumori invasivi linfonodo negativi e dei tumori positivi per il recettore del progesterone. Gli HR sono rimasti simili anche dopo correzione per età, indice di massa corporea, utilizzo precedente di terapia ormonale sostitutiva, abitudine al fumo. Qualsiasi tipo di analisi non ha mostrato un aumento di eterogeneità dei tumori. Nel gruppo placebo, la più alta incidenza cumulativa è stata osservata per l'iperplasia atipica (12,1%), e il carcinoma duttale in situ (9,7%). Al termine dello studio sono state osservate 35 morti (18 vs 17) e nessuna causa è risultata essere più comune in uno dei 2 gruppi. La frequenza di quasi tutti i tumori diversi dal cancro della mammella è stata superiore nel gruppo placebo rispetto al gruppo trattato (70 vs 40 casi). È da segnalare la molto più alta incidenza dei tumori gastrointestinali (12 vs 4) e della cute (27 vs 14).

Numerosissimi gli effetti avversi riportati. Il numero di fratture è risultato simile nei 2 gruppi. Effetti avversi muscolo-scheletrici sono stati osservati più frequentemente nel gruppo anastrozolo ( $p < 0,0001$ ) con particolare riferimento ad artralgia moderata (422 vs 363), gonfiore alle articolazioni (143 vs 96) e sindrome del tunnel carpale o compressione di nervi (67 vs 43). Sono stati più frequenti nel gruppo anastrozolo anche sintomi vasomotori (1090 vs 961) e secchezza oculare (83 vs 58). Al contrario, prolasso vaginale o uterino e prurito vaginale sono risultati inferiori nel gruppo anastrozolo (13 vs 31 e 40 vs 60). L'ipertensione è stata osservata più frequente nel gruppo anastrozolo (89 vs 55), ma non sono state osservate altre differenze significative di natura cardiovascolare.

Questo studio valuta gli effetti dell'anastrozolo con un follow-up di 7 anni. Non è noto se gli effetti del trattamento si prolungheranno ulteriormente. Gli effetti benefici osservati sono simili a quelli osservati con lo studio MAP.3, utilizzando l'exemestano. Un altro trial che ha studiato gli effetti dell'anastrozolo ha evidenziato, tra gli effetti avversi, sindrome del tunnel carpale e ipertensione. Nuova e meritevole di ulteriori studi è la secchezza oculare conseguente all'anastrozolo. Sorprendente è la diminuzione dei tumori (senza considerare il cancro della seno) osservato nel gruppo trattato con anastrozolo. In particolare, appare strana la diminuzione di tumori del colon-retto dal momento che è nota l'azione protettiva della terapia ormonale sostitutiva. Parimenti strana è l'assenza di un effetto sull'incidenza dei tumori endometriali dal momento che questi sono positivamente correlati alla concentrazione estrogenica. Anche l'effetto sui tumori della cute non è mai stato descritto. A questo proposito c'è da notare che l'aromatasi è presente nella cute.

Lo studio si caratterizza per avere osservato un numero di tumori superiore a quello osservato con gli altri studi. Una sua debolezza è di avere arruolato poche donne con un'aumentata densità della mammella che è un fattore di rischio importante per il tumore. Quindi, lo studio non può fornire risposta relativamente all'efficacia dell'anastrozolo in questa popolazione.

L'anastrozolo sembra essere un farmaco promettente per il trattamento delle donne ad aumentato rischio di tumore al seno e gli effetti avversi osservati sono solo lievemente aumentati rispetto a quelli osservati nel gruppo placebo, indicando che in molti casi questi non sono correlati al farmaco.

Lo studio ha dimostrato che l'anastrozolo riduce l'incidenza di tumore del seno in donne in post-menopausa ad alto rischio e supporta l'utilizzo di questo farmaco a scopo preventivo in questo gruppo di donne.

**Conflitti di interesse:** lo studio è stato finanziato anche da Sanofi-Aventis e AstraZeneca, che non hanno partecipato al disegno dello studio, alla raccolta, all'analisi e all'interpretazione dei dati, né alla scrittura del manoscritto. Il primo autore e un altro autore hanno anche un rapporto di collaborazione con AstraZeneca. Un altro autore è stato finanziato dalla Novartis. Gli altri autori non hanno conflitti d'interesse.

**Parole chiave:** anastrozolo, prevenzione cancro al seno, IBIS-II

#### Riferimenti bibliografici

Cuzick J et al. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. The Lancet, pubblicato online 12 dicembre, 2013 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62292-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62292-8).

**Efficacia dell'insulina glargine rispetto alla glimepiride sulla funzionalità delle cellule del pancreas in pazienti con diabete di tipo 2 non controllato con metformina: un RCT open-label**

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

La gestione del diabete di tipo 2, caratterizzato da un progressivo declino della funzionalità delle cellule del pancreas in presenza di insulino-resistenza, si complica a causa della ridotta produzione di insulina e del fallimento terapeutico. Attualmente, è ancora vivo il dibattito sulla migliore strategia terapeutica in caso di fallimento del trattamento di prima linea con metformina. Sebbene le sulfoniluree siano spesso preferite in virtù del loro potente effetto sul controllo glicemico, studi sia in vitro sia in fase clinica mettono in discussione la loro efficacia a lungo termine, sul miglioramento della funzionalità delle cellule e sul controllo del diabete in terapia additiva alla metformina. Oltre alla nuova terapia a base di incretino-mimetici per la quale non è stata confermata l'efficacia sulle cellule, la terapia intensiva a base di insulina – in iniezioni multiple quotidiane o in infusione continua sottocutanea – sembra invece migliorare la funzionalità delle cellule con una remissione della glicemia prolungata tale da consentire al paziente di rimanere normoglicemico solo con modifiche dello stile di vita. Tuttavia, le terapie a base di insulina non hanno trovato largo impiego a causa della scarsa compliance del medico e del paziente ad iniziare la terapia, alle frequenti iniezioni e al rischio di ipoglicemia. La nuova frontiera della terapia antidiabetica di seconda linea è rappresentata dall'insulina long-acting glargine che, a fronte di una buona efficacia nel controllo glicemico, presenta la convenienza della mono iniezione quotidiana e del basso rischio di ipoglicemia.

L'obiettivo di questo studio è quello di confrontare l'efficacia e la sicurezza dell'insulina glargine e della glimepiride sulla funzionalità delle cellule del pancreas in pazienti con diabete di tipo 2 non controllato con metformina.

Lo studio clinico di 52 settimane, randomizzato, in parallelo, con controllo attivo, multicentrico, realizzato in 10 centri asiatici, ha arruolato tra Settembre 2007 e Ottobre 2009 pazienti coreani adulti con età tra 18 e 75 anni, con diabete di tipo 2 non controllato con metformina definito come emoglobina glicata (HbA1c) tra 7,5 e 12% (58-108 mmol/mol), indice di massa corporea (BMI) <35 Kg/m<sup>2</sup> e in trattamento da oltre 3 mesi precedenti l'arruolamento con metformina a dosi giornaliere superiori a 1000 mg. Sono stati esclusi i pazienti con diabete di tipo 1, diabete gestazionale o diabete secondario da cause note, con significativo danno renale (creatinina plasmatica 1,5 mg/dl nell'uomo e 1,4 mg/dl nella donna) o con concentrazioni delle transaminasi (alanina- e aspartato-aminotransferasi) che superano di 3 volte i valori normali all'ingresso nello studio e pazienti in terapia con altri farmaci con effetto ipoglicemizzante come i glucocorticoidi.

Dopo 4 settimane di screening, i pazienti sono stati randomizzati a ricevere una dose iniziale di glargine pari a 2 UI o di glimepiride pari a 2 mg/die. Al fine di raggiungere una concentrazione plasmatica di glucosio a digiuno tra 90 e 130 mg/dl, la dose di glargine era titolata ogni tre giorni a 0,2 U/Kg di peso corporeo mentre quella di glimepiride era aumentata di 2 mg/die alla seconda settimana, e fino a 8 mg/die alle settimane 3, 5 e 7. I trattamenti ( 8 UI di glargine e 0,25 mg/die di glimepiride) erano interrotti al raggiungimento di tali valori. Il test al glucagone era effettuato in fase di randomizzazione e alle settimane 24 e 48, al mattino dopo aver digiunato per 8 ore e sospeso i trattamenti in studio per 72 ore. I campioni ematici erano prelevati immediatamente prima e 6 minuti dopo iniezione endovena di glucagone 1 mg.

L'endpoint primario di efficacia era rappresentato dal confronto delle variazioni del rilascio del peptide C indotto dal glucagone dal basale a 48 settimane di trattamento con i due antidiabetici in aggiunta alla metformina. Gli endpoint secondari di efficacia comprendevano le seguenti misure: emoglobina glicata, glicemia a digiuno, valutazione del modello omeostatico per il calcolo della funzionalità delle cellule (HOMA-B), il profilo lipidico, inclusi colesterolo totale, trigliceridi, colesterolo high-density lipoprotein (HDL) e low-density lipoprotein (LDL), episodi di ipoglicemia (sintomatica o grave) e il profilo glicemico in base all'esame di autocontrollo effettuato dal paziente in tre momenti (prima di colazione, prima di pranzo e prima di cena) qualora si presentasse una ipoglicemia sintomatica grave (all'evento, all'ultimo pasto e all'ultima dose di antidiabetico). L'ipoglicemia è stata classificata come sintomatica in presenza di un quadro sintomatologico riconducibile ad un evento ipoglicemico che si risolveva

immediatamente dopo somministrazione orale di glucosio e come grave in caso di episodi che richiedevano assistenza da parte di terze persone ed erano accompagnati da valori glicemici <2,0 mmol/litro o con sintomatologia che si risolveva dopo somministrazione orale o endovena di glucosio o iniezione endovena di glucagone.

La comparsa di eventi avversi e eventi avversi gravi, tra cui ipoglicemia grave, e le variazioni di peso corporeo rappresentavano gli endpoint di sicurezza. Un evento avverso era definito grave se esitava in decesso, procurava peggioramento della qualità della vita, ricovero o prolungamento ospedaliero o cancro ex-novo e ogni altro evento ritenuto grave dal valutatore e da una commissione di monitoraggio sulla sicurezza.

Degli 82 pazienti selezionati per lo screening, 75 sono stati randomizzati a ricevere insulina glargine (n= 39) o glimepiride (n= 36) in aggiunta a metformina. Infine, 74 pazienti che avevano ricevuto almeno una dose di farmaco in studio e avevano almeno un follow-up di valutazione dell'endpoint primario sono stati inclusi nell'analisi, rispettando così il numero di campione necessario per ottenere una differenza di 0,26 ng/ml del rilascio del peptide C indotto dal glucagone dopo 48 settimane di trattamento e raggiungere la significatività statistica (come calcolato in base a trial clinici precedenti). Le caratteristiche demografiche al basale erano uniformemente distribuite tra i due gruppi: la popolazione era prevalentemente femminile, età media compresa tra 51 anni del gruppo esposto a insulina glargine e 55 anni del gruppo trattato con glimepiride, BMI pari a 24,4–25,5 Kg/m<sup>2</sup>, HbA1c pari a 8,8-8,9%, glicemia a digiuno pari a 168,3-168,9 mg/dl, durata del diabete tra 79-95 mesi, durata del trattamento con metformina pari a 18,9-21,7 mesi e valori del rilascio del peptide C a digiuno tra 2,44-2,39, rispettivamente.

Non sono emerse differenze significative tra i due gruppi relativamente all'endpoint primario. In particolare, il rilascio medio di peptide C a 6 minuti dall'iniezione di glucagone variava dal basale alla settimana 48 tra 4,8 ( $\pm 1,9$ ) e 5,2 ( $\pm 2,2$ ) ng/ml nel gruppo trattato con glargine, e tra 4,8 ( $\pm 2,0$ ) e 5,4 ( $\pm 2,2$ ) ng/ml nel gruppo trattato con glimepiride (p= 0,51).

Relativamente agli endpoint secondari, i risultati erano sovrapponibili tra i due gruppi in termini di aumento di HOMA-B (p= 0,28), diminuzione di HbA1c (p= 0,43) e di glicemia a digiuno (0,19), sebbene le variazioni dal basale alla fine dello studio sono risultate significative all'interno di ciascun gruppo. Similmente, la riduzione del profilo glicemico effettuato con l'esame di autocontrollo era significativa in entrambi i gruppi dal basale alla fine dello studio, senza alcuna variazione significativa tra i due gruppi.

Le analisi stratificate per durata della patologia hanno rilevato che nei pazienti con diabete da meno di 5 anni il trattamento con insulina glargine induceva un rilascio di peptide C maggiore di quello indotto da glimepiride alla settimana 24 (p= 0,05) ma non alla settimana 48 (p= 0,30).

Rispetto agli endpoint di sicurezza, sono emerse differenze significative tra i due gruppi in termini di variazioni di peso ponderale, con un aumento di 1,7 kg ( $\pm 2,7$ ) registrato nei pazienti trattati con glargine a fronte di nessuna variazione di peso nei pazienti trattati con glimepiride (0,0 Kg  $\pm 3,1$ ; p= 0,02). Non sono emerse tra i due gruppi variazioni significative di altri parametri biochimici, incluso il profilo lipidico. I pazienti trattati con glimepiride hanno presentato episodi di ipoglicemia più frequentemente dei pazienti trattati con glargine (60% vs. 26%, p= 0,01), ma non sono stati segnalati eventi di ipoglicemia grave in nessun gruppo. La frequenza di eventi avversi era simile tra i due gruppi (47% nel gruppo con glargine e 53% nel gruppo con glimepiride), così come quella di eventi avversi gravi. Nessun evento avverso ha causato l'interruzione del trattamento.

Lo studio di confronto ha evidenziato un'efficacia sovrapponibile tra insulina glargine e glimepiride nel controllo della glicemia e nel mantenimento della funzionalità delle cellule del pancreas in pazienti coreani con diabete di tipo 2 non controllato con metformina. A fronte di un minore incremento di peso ponderale nei pazienti trattati con glimepiride, quelli esposti a insulina glargine presentavano un profilo di tollerabilità migliore in termini di episodi di ipoglicemia.

Il limite più importante dello studio è rappresentato dalla mancanza di ricerca di autoanticorpi anti isola pancreatico, quali islet cell autoantibody (ICA), insulin autoantibody (IAA), o glutamic acid decarboxylase antibody (GADA), la cui presenza è correlata alla graduale distruzione delle

cellule  $\beta$ , a prescindere dal trattamento antidiabetico in corso. Tuttavia, poichè in Korea si stima una bassa prevalenza del diabete mellito non insulino-dipendente GADA-positivo (4,7%, ovvero il 12% in meno rispetto ai paesi occidentali), l'influenza di questi autoanticorpi potrebbe essere minima. I risultati dello studio sono difficilmente generalizzabili ad altre popolazioni, in virtù del fatto che la popolazione coreana diabetica presenta un meccanismo fisiopatologico diverso rispetto alla popolazione caucasica. Infine, la mancanza di dati sul profilo glicemico del paziente nel giorno stesso della comparsa dell'episodio ipoglicemico spiegherebbe perchè la glimepiride, considerata la più sicura tra le sulfaniluree per la sua emivita breve, ha mostrato invece un maggiore frequenza di ipoglicemia.

Parole chiave: insulina glargine, glimepiride, funzionalità delle cellule  $\beta$ , studio clinico randomizzato di confronto.

Conflitto di interesse: nessun conflitto di interesse dichiarato.

Riferimento bibliografico

Moon JS, et al. The effect of glargine versus glimepiride on pancreatic b-cell function in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin monotherapy: open-label, randomized, controlled study. Acta Diabetol [in press] DOI 10.1007/s00592-013-0553.

### Metformina nel cancro della prostata castrazione-resistente naive alla chemioterapia: uno studio multicentrico di Fase 2 (SAKK 08/09)

A cura della Dott.ssa Tiziana Sinagra

Gli uomini sottoposti a terapia di deprivazione androgenica (ADT) per il trattamento del carcinoma della prostata (PCa) avanzato o metastatico sono a rischio di sviluppare insulino-resistenza, iperglicemia e obesità. Livelli elevati di C-peptide e un elevato peso corporeo in uomini con successiva diagnosi di carcinoma della prostata sono indici predittori indipendenti di un aumento della mortalità PCa-specifica (PCSM). La sindrome metabolica è associata ad un tempo di progressione più breve dell'antigene prostatico (PSA) e ad una sopravvivenza globale (OS, overall survival) più breve nei pazienti trattati con ADT. La metformina è una biguanide ben nota come farmaco orale per il trattamento del diabete mellito e ha dimostrato di avere effetti antiproliferativi su modelli preclinici di PCa attraverso la riduzione dei livelli di insulina e l'inibizione del target della rapamicina nei mammiferi (mTOR). Diversi studi hanno dimostrato che l'uso di metformina è sicuro in pazienti non affetti da diabete mellito, e nessun episodio di ipoglicemia è stato riportato.

Obiettivo dello studio è stato quello di valutare il trattamento con metformina in pazienti con PCa castrazione-resistente (CRPC) e l'effetto del trattamento sulla malattia libera da progressione (PFS, progression-free survival) e PSA doubling time (PSA DT).

Questo studio di fase 2 a braccio singolo, condotto dal Gruppo Svizzero del Clinical Cancer Research (SAKK 08/09), indaga l'attività di metformina come trattamento di prima linea nei pazienti con CRPC e gli effetti della metformina sui parametri metabolici. L'ipotesi in studio è che il 35% dei pazienti potrebbe avere una non progressione dopo 12 settimane di trattamento con metformina. Criteri di inclusione sono stati: adenocarcinoma della prostata confermato all'esame istologico, patologia metastatica o localmente avanzata, progressione a ADT, testosterone a livelli di castrazione  $\leq 50$  ng/dl, nessuna precedente chemioterapia, assenza di diabete mellito, nessun precedente uso di metformina o di altri trattamenti per il diabete mellito. La progressione del PSA è stata definita come un incremento in PSA  $\geq 25\%$  (incremento assoluto  $\geq 2$  ng/dl). I pazienti dovevano essere oligosintomatici o asintomatici con un World Health Organization performance status\* di 0-1. Erano poi richiesti: un PSA  $< 114$  ng/ml, PSA DT  $\geq 55$  giorni, e un'adeguata funzione d'organo. ADT è stata continuata nei pazienti castrati non chirurgicamente. La metformina è stata somministrata continuativamente alla dose di 1000 mg 2 volte al giorno per un ciclo di 4 settimane. La dose di metformina è stata aumentata a step (500 mg/step) con raggiungimento della dose target in 2 settimane. Il

trattamento è stato continuato fino a progressione di malattia, tossicità inaccettabile o rifiuto del paziente. Sono state valutate le condizioni fisiche, la sicurezza e la tossicità farmaco-correlata durante le visite programmate ogni 4 settimane. Gli eventi avversi (AEs) sono stati definiti tramite il National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v.4.0\*\*. Lo stato di malattia è stato valutato ogni 12 settimane con l'esame obiettivo, la tomografia computerizzata di torace, addome e bacino, la scintigrafia ossea, il PSA, la valutazione degli esami di laboratorio in accordo con le raccomandazioni del Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. I parametri metabolici valutati al basale sono stati: indice di massa corporea (BMI), l'emoglobina glicosilata (HbA1c), glicemia a digiuno, insulina e C-peptide. È stata eseguita la valutazione dell'indice HOMA (homeostatic model assessment) e valori  $\geq 2$  sono stati considerati indicativi di insulino-resistenza. Gli esami di laboratorio sono stati eseguiti prima e dopo carico orale con 75 g di glucosio e sono stati: glicemia, insulinemia, C-peptide, IGF-1 (insulin-like growth factor-1) e IGFBP3 (insulin-like growth factor binding protein 3). Poiché la metformina inibisce il pathway di PI3K mediante l'attivazione dell'adenosina monofosfato protein-chinasi attivata sono state testate le proteine PI3K/Akt per il loro potenziale utilizzo come biomarcatori predittivi. Da un pool iniziale di 12 proteine ne sono state testate 7 tramite saggi enzimatici, prima dell'inizio del trattamento con metformina e dopo 12 settimane. L'endpoint primario è stato la PFS a 12 settimane (PFS12), definita come assenza di progressione o decesso alla 12<sup>a</sup> settimana ( $\pm 1$  settimana). Gli endpoint secondari sono stati: PSF a 24 settimane (PFS24); PFS; tasso di beneficio clinico a 12 e a 24 settimane, definita come risposta o malattia stabile secondo i criteri di valutazione RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) e clinicamente stabile; risposta del PSA; cambiamenti nel PSA DT; risposta di malattia misurabile secondo i criteri RECIST v.1.1, valutazione delle lesioni ossee, sopravvivenza globale (OS, overall survival) e la tossicità. Sono stati arruolati 44 pazienti in 10 centri svizzeri tra il dicembre 2010 e il dicembre 2011. In totale sono stati praticati 206 cicli di trattamento con metformina, con una mediana di 3,5 cicli (IQR: 3,0-6,0). Alla fine dello studio, 16 pazienti (36%; intervallo di confidenza [CI] al 95%, 22-52) erano PSF alla 12<sup>a</sup> settimana. Motivi di progressione alla 12<sup>a</sup> settimana sono stati: progressione del PSA solo in 19 pazienti (43%), progressione clinica in 2 pazienti (5%), e progressione secondo RECIST in 2 pazienti (5%). Cinque pazienti (11%) hanno interrotto il trattamento prima di 12 settimane e sono stati classificati come pazienti con malattia progressiva (PD). Quattro pazienti (9% , 95% CI , 3-22) erano liberi da progressione di malattia a 24 settimane. La PFS mediana è stata di 2,8 mesi (95 % CI, 2,8-3,2). Due pazienti (5%, 95 % CI, 1-16) hanno mostrato un declino massimale del PSA confermato 50%. Un paziente ha ottenuto una parziale risposta alla tomografia computerizzata in accordo ai criteri RECIST; questo paziente aveva avuto anche un declino del PSA 50%. La mediana del PSA DT dal basale alla 12<sup>a</sup> settimana è stata di 111 giorni (IQR:45-197), a fronte di una mediana di PSA DT prima dell'inizio del trattamento di 88 giorni (IQR:65-152). In 23 pazienti (52%), è stato osservato un prolungamento del PSA DT dopo l'inizio del trattamento con metformina, tuttavia, questo cambiamento di PSA DT non è risultato significativo ( $p=0,7$ ). Venti pazienti (46%) sono stati considerati con benefici clinici da trattamento con metformina dopo 12 settimane. Quattordici pazienti (32%) hanno continuato il trattamento per un periodo  $>24$  settimane, il tempo medio di trattamento è stato di 13,6 settimane (IQR:11,9-24,4). Con una mediana di follow-up di 16,9 mesi (IQR:12,3-20,1), 3 pazienti (7%) sono deceduti. Gli AE correlati al trattamento sono stati lievi e gestibili clinicamente. Otto pazienti (18%) hanno presentato un totale di 9 eventi avversi gravi di cui 6 considerati non correlati e 3 con improbabile correlazione al trattamento. Durante lo studio non si è verificato nessun AEs di grado 3 o 4 correlato al trattamento e non ci sono stati episodi di acidosi lattica o ipoglicemia. La mediana del BMI al basale era di 27,8 kg/m<sup>2</sup> (IQR:25,2 -31,9), 21 pazienti (48 %) avevano un BMI di 25-29,9 kg/m<sup>2</sup>, indicativo di sovrappeso, e 13 pazienti (30%) avevano un BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, indicativo di obesità. L' HbA1c mediana al basale era del 6% (IQR:6-6; normale:  $<6,5\%$ ). La glicemia a digiuno al basale era di 5,6 mmol/l (IQR: 5,2-6,4; normale: 3,9-5,6), e l'insulina basale era 8,6 mU/l (IQR:7,0-11,0). La mediana dell'indice HOMA al basale era di 2,2 (IQR:1,8-3,5). Diciotto dei 32 pazienti (56%) avevano un indice HOMA  $>2$ , suggestivo di insulino-resistenza. L'indice HOMA è sceso del 26% dal basale alla 12<sup>a</sup> settimana, indicando un miglioramento della sensibilità insulinica. Una tendenza verso una riduzione dei livelli di insulina misurati prima del carico di glucosio dal basale alla 12<sup>a</sup> settimana è stata osservata (-1,1 mU/l; IQR: -2,9 a 0,4,  $p=0,08$ ), i cambiamenti nei livelli di glucosio non stati significativi (-0,2 mmol/l; IQR: -0,6 a 0,4;  $p=0,5$ ). I livelli di C -peptide non sono cambiati

nel tempo quando valutati prima e dopo il carico di glucosio. C'è stato un cambiamento significativo in IGF -1 o IGBP3 dal basale alla 12<sup>a</sup> settimana. Nessuno dei 7 biomarcatori candidati è risultato significativamente associato al raggiungimento dell'endpoint primario. Tuttavia, le proteine LGALS3BP (galectin-3-binding protein) e CFH (complement factor H) hanno mostrato un certo andamento: la concentrazione di LGALS3BP è risultata maggiore nei pazienti che hanno raggiunto l'endpoint primario, mentre la concentrazione di CFH è risultata inferiore. È stata riscontrata solo una debole evidenza che i livelli sierici elevati di LGALS3BP erano associati ad una più lunga PFS (IQR- hazard ratio normalizzato: 0,8; 95% CI, 0,6-1,1; p=0.1). Un limite di questo studio è la mancanza di un braccio di controllo che potesse permettere di confrontare l'effetto del trattamento con metformina con il decorso naturale della malattia. I risultati di questo studio suggeriscono una modesta attività della metformina nel trattamento di alcuni pazienti con mCRPC asintomatico o con sintomi lievi. La metformina è un farmaco ben noto, ben tollerato e poco costoso, pertanto il suo utilizzo in combinazione con agenti antitumorali è una possibilità terapeutica, tuttavia non può essere raccomandato come monoterapia in questa tipologia di quadri clinici.

Il trattamento con metformina è sicuro in pazienti non diabetici, può determinare una risposta del PSA e indurre stabilizzazione della malattia. L'attività della metformina in PCa, con il suo basso costo, il favorevole profilo di tossicità e l'effetto positivo sui parametri metabolici, suggerisce che ulteriori indagini sul suo utilizzo in pazienti con PCa potrebbero essere di grande interesse.

Negli ultimi anni il trattamento del CRPC è radicalmente cambiato con l'avvento di terapie che hanno portato ad un miglioramento della sopravvivenza globale e delle prospettive per i pazienti con PCA. A prima vista, i dati di questo studio appaiono incoraggianti per una patologia che invariabilmente progredisce e che può essere trattata con un farmaco progettato e approvato per una indicazione completamente diversa. La metformina inibisce in vitro e nello xenotrapianto la crescita di diverse linee cellulari del PCa. Rothermundt et al. hanno evidenziato i meccanismi insulino-dipendenti e i meccanismi insulino-indipendenti che coinvolgono l'attivazione di AMP (adenosine mono-phosphate) e AMPK (AMP-activated protein kinase); la metformina può anche modificare direttamente l'espressione di geni soppressori tumorali e/o oncogeni quali c-MYC che è implicato nella fase iniziale e nella progressione di PCa. Evidenze recenti suggeriscono che l'attivazione di AMPK comporta la down-regulation dei recettori degli androgeni (AR). È interessante come la riduzione dell'attività dei AR migliora reciprocamente l'attivazione di AMPK, mentre l'incremento dell'attività di AR inibisce gli effetti apoptotici dell'attivazione di AMPK della metformina. Utilizzando, quindi, la metformina in combinazione ad ADT è possibile massimizzare l'attività della metformina fino allo sviluppo verso CRPC, quando il segnale dei AR è aumentato e può ostacolare la capacità della metformina di inibire la crescita tumorale. Ciò suggerisce che il trattamento con metformina dovrebbe essere considerato in fasi precoci della malattia in pazienti che hanno iniziato un trattamento con ADT ma non ancora castrazione-resistenti. L'uso di metformina non appare associato ad una riduzione del rischio di sviluppare PCA o ad una riduzione del rischio di recidiva della malattia dopo chirurgia. Tuttavia, sono presenti dati significativi che suggeriscono che la metformina sia in grado di inibire lo sviluppo di CRPC e la morte da PCa dal 25 al 45%. Inoltre, la metformina contrasta gli effetti collaterali di ADT come la non sensibilità all'insulina, l'iperinsulinemia e il diabete. Ampi studi controllati sull'uso di metformina in PCa precoce sarebbero necessari per la possibilità di identificare markers farmacogenetici predittivi di risposta/non-risposta e per valutare le interazioni con gli agenti antitumorali. Infine, è necessario valutare maggiormente l'effetto sul PSA e sulla progressione clinica così come la capacità della metformina di prolungare la sopravvivenza globale, anche se l'effetto di riduzione sulla PFS non è particolarmente significativo.

Conflitto di interesse: Alcuni autori hanno ricevuto grant da compagnie farmaceutiche.

Parole chiave: metformina, PCa castrazione-resistente, studio di fase II.

Riferimenti bibliografici: Rothermundt C, et al . Metformin in Chemotherapy-naive Castration-resistant Prostate Cancer: A Multicenter Trial Phase 2 ( SAKK 08/09 ). Eur Urol. 2014 Jan 4. pii: S0302-2838(13)01482-6. doi: 10.1016/j.eururo.2013.12.057. [Epub ahead of print]

Hamilton RJ. Metformin for Castrate-resistant Prostate Cancer: Learning More About an Old Dog's New Tricks. Eur Urol. 2014 Jan 23. pii: S0302-2838(14)00025-6. doi: 10.1016/j.eururo.2014.01.013. [Epub ahead of print]

\*World Health Organization performance status: scala di valutazione dello stato di validità generale di un paziente, che viene utilizzata in oncologia per stabilire l'indicazione al trattamento, per la valutazione della risposta clinica alla terapia e come fattore prognostico

\*\*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v.4.0: definizioni standardizzate per gli AE pubblicati dal National Cancer Institute che servono a descrivere la gravità della tossicità d'organo per i pazienti che ricevono la terapia antitumorale. Tali criteri sono utilizzati per la gestione di somministrazione di chemioterapia e dosaggio, e in studi clinici per fornire standardizzazione e coerenza nella definizione di tossicità correlata al trattamento.

#Prostate Cancer Clinical Trials Working Group: raccomandazioni sviluppate per interpretare i dati raccolti dagli studi clinici effettuati sul cancro della prostata il cui obiettivo è la valutazione del paziente e dei criteri di eleggibilità nei trials clinici.

##RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors): gruppo di regole definite che identificano il comportamento tumorale ad un trattamento e definiscono quando c'è una condizione di miglioramento, di stabilizzazione o di progressione del tumore. Oggi, la maggior parte degli studi clinici che valutano trattamenti per il cancro usano i criteri RECIST.

**Infusione continua intra digiunale di levodopa carbidopa gel intestinale in pazienti con malattia di Parkinson di stadio avanzato: studio randomizzato, controllato, in doppio cieco, double dummy**  
A cura del Dott. Vincenzo Urso

La malattia di Parkinson è caratterizzata dalla degenerazione dei neuroni dopaminergici della pars compacta della substantia nigra, lesione che conduce al deficit di dopamina responsabile delle alterazioni motorie caratteristiche della malattia. L'utilizzo di levodopa rappresenta il cardine del trattamento della patologia, e la maggior parte dei pazienti risponde efficacemente al trattamento col farmaco. Dopo un periodo di controllo ottimale della malattia, in quasi tutti i pazienti trattati cronicamente con levodopa compare una fenomenologia complessa definita "fase scompensata della malattia" o sindrome da trattamento cronico con levodopa caratterizzata dalla comparsa di complicanze motorie disabilitanti rappresentate principalmente da fluttuazioni motorie (periodi on-off) e discinesia. L'aumento del dosaggio di levodopa consente di ridurre la durata dei periodi-off ma peggiora la discinesia e viceversa la riduzione del suo dosaggio migliora la discinesia ma peggiora i periodi-off. L'associazione di levodopa con altre classi di farmaci (dopamino agonisti, inibitori delle catecol-O-metiltrasferasi [COMT] ed inibitori delle monoammino ossidasi B [MAO-B]) apporta benefici modesti e frequentemente peggiora la discinesia, mentre la deep brain stimulation necessita di intervento neurochirurgico potenzialmente associato a gravi complicazioni. La somministrazione orale di levodopa non consente di mantenere livelli costanti di dopamina a livello nigro-striatale e proprio queste fluttuazioni di concentrazione sarebbero responsabili delle complicazioni motorie e della discinesia associate a tale terapia farmacologica. Studi in aperto hanno dimostrato che mediante infusione continuativa di levodopa si riducevano notevolmente gli episodi di fluttuazioni motorie e di discinesia, tuttavia le formulazioni orali a rilascio costante non sono riuscite a sortire tali effetti. È stato quindi formulato un gel intestinale contenente levodopa e carbidopa somministrabile mediante gastrodigiunostomia percutanea collegata ad una pompa di infusione. Tale dispositivo consente di ottenere valori plasmatici di levodopa costanti ed una riduzione sia dei periodi-off che della comparsa di discinesia. L'utilizzo del dispositivo è approvato in 43 paesi nel mondo ma la sua efficacia non è stata ancora confermata da studi in doppio cieco.

Per tali motivi scopo di tale studio in doppio cieco, prospettico, placebo-controllato, è stato quello di valutare la sicurezza e l'efficacia di una infusione continua di gel intestinale contenente levodopa-carbidopa in pazienti con malattia di Parkinson in stadio avanzato.

Lo studio si presentava come prospettico, multicentrico, placebo-controllato, a gruppi paralleli, in doppio cieco, double dummy (doppio placebo) a doppia-titrazione. Venivano arruolati adulti

(età > 30 anni) con diagnosi di malattia di Parkinson di stadio avanzato, in accordo coi criteri dell'UK Brain Bank, complicata da periodi-off e non adeguatamente controllata dalla terapia medica ottimizzata. Una terapia medica ottimizzata veniva definita dal un adeguato precedente utilizzo di levodopa-carbidopa, di un dopamino agonista e almeno un altro farmaco anti-Parkinson (inibitore delle COMT o delle MAO-B). I pazienti dovevano avere ricevuto un trattamento con levodopa per almeno 4 settimane continuative prima dell'arruolamento nello studio ed aver presentato dei periodi on-off con un minimo di 3 ore di periodo-off al giorno documentato su diario personale di malattia. I soggetti che ricevevano l'associazione levodopa-carbidopa a rilascio prolungato, la triplice associazione levodopa-carbidopa-entacapone (Stalevo), o altre formulazioni di levodopa potevano entrare nello studio; i dosaggi venivano convertiti in dosi equivalenti di dosi di compresse a rilascio immediato, in ogni caso i pazienti dovevano essere stati trattati con dosaggi fissi nelle 4 settimane precedenti l'arruolamento. Venivano permessi altri trattamenti concomitanti (a parte l'apomorfina) anti-Parkinson in pazienti trattati a dosi stabili per 4 settimane prima della randomizzazione ed i dosaggi venivano mantenuti tali durante lo studio. I criteri di esclusione includevano i casi di parkinsonismi atipici o secondari, precedenti trattamenti neurochirurgici per malattia di Parkinson, altre patologie mediche o psichiatriche, anomalie di laboratorio degne di nota a giudizio dell'investigatore principale o qualsiasi altra condizione che avrebbe potuto interferire con l'assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione del farmaco in studio o ancora qualsiasi controindicazione all'impianto di sonda percutanea gastro-digiunale. I pazienti risultati eleggibili venivano ricoverati per effettuare l'impianto della sonda, l'intervento veniva eseguito in anestesia locale e sotto guida endoscopica o fluoroscopica. I pazienti venivano quindi randomizzati (1:1) a ricevere: compresse orali ad immediato rilascio di levodopa-carbidopa (25 mg carbidopa, 100 mg levodopa) più gel intestinale contenente placebo, o compresse placebo più gel intestinale contenente levodopa-carbidopa. Il gel intestinale consisteva in una soluzione acquosa a base di sodio carbossimetilcellulosa contenente 20 mg/mL di levodopa e 5 mg/mL di carbidopa o nessun principio attivo nel caso di gel placebo. Si iniziava con la somministrazione di gel intestinale e compresse a rilascio immediato al baseline attenendosi ai dosaggi totali giornalieri di levodopa utilizzati per ogni paziente prima della randomizzazione. Il gel veniva liberato nell'intestino come bolo mattutino di 5-10 mL e successivamente in quantità costante per tutto l'arco della giornata attiva del paziente (~16 ore). La somministrazione delle compresse, contenenti farmaco o placebo, iniziava nello stesso momento dell'infusione del gel e proseguiva per tutto l'arco della giornata. Durante il periodo di titrazione di 4 settimane il dosaggio dei farmaci veniva aggiustato a discrezione dello sperimentatore. Le visite di controllo avvenivano al baseline ed alle settimane 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 e 12. Nei tre giorni precedenti ogni visita il paziente appuntava nel proprio diario di malattia il proprio stato motorio ad intervalli di 30 minuti, registrando la comparsa di periodi on-off, i periodi-on senza discinesia, i periodi-on con discinesia non problematica, i periodi-on con discinesia problematica e la comparsa di sonnolenza. L'endpoint primario di efficacia era rappresentato dal cambiamento del numero medio di ore di periodi-off dal baseline alla visita finale documentate sul diario del paziente considerando i tre giorni prima di ogni visita e le 16 ore di ogni giorno. L'endpoint secondario era rappresentato invece dal cambiamento dal baseline alla visita finale dei periodi-on senza discinesia. Venivano arruolati 71 pazienti in 26 centri distribuiti in Germania, Nuova Zelanda e USA. Hanno completato lo studio 35 pazienti assegnati al gruppo gel intestinale levodopa-carbidopa e 31 pazienti del gruppo con compresse a rilascio immediato di levodopa-carbidopa. La titrazione a dosaggio stabile veniva ottenuta con una media di 7 giorni nel gruppo levodopa-carbidopa gel intestinale e 8 giorni per il gruppo levodopa compresse. L'analisi di efficacia mostrava una riduzione significativa della durata dei periodi-off nel gruppo trattato con levodopa-carbidopa gel intestinale rispetto al gruppo compresse (-4.04 [0.65] ore per giornata nel gruppo gel intestinale vs -2.14 [0.66] ore per giornata nel gruppo compresse; differenza di trattamento -1.91 [da -3.05 a -0.76]; p=0.0015), dei periodi-on senza discinesia (4.11 [0.75] ore per giornata nel gruppo gel intestinale vs 2.24 [0.76]; differenza di trattamento -1.86 [da 0.56 a 3.17]; p=0.0059). non si riscontravano nell'analisi effetti centro sperimentatore correlati. I pazienti del gruppo levodopa-carbidopa compresse mostravano maggiori cambiamenti nei dosaggi di levodopa dal baseline rispetto al gruppo trattato con gel intestinale (91.7 mg [96.6] gruppo gel vs 249.7 mg [94.9] gruppo compresse; differenza di trattamento -158.0 [da -324 a 8.5]; p=0.0625). Un sotto studio di farmacocinetica effettuato sui primi 20 pazienti arruolati mostrava come il

trattamento con gel intestinale a base di levodopa-carbidopa fosse associato a ridotte fluttuazioni plasmatiche della concentrazione del farmaco (21%) rispetto al gruppo trattato con compresse (67%). Tre pazienti hanno abbandonato lo studio per insorgenza di eventi avversi: un paziente del gruppo gel intestinale ha presentato psicosi, un paziente del gruppo compresse ha presentato una polmonite ed un altro sempre di questo gruppo una peritonite. La maggior parte degli eventi avversi correlati alla procedura chirurgica di impianto dell'apparecchio infusore o alla presenza dello stesso erano di severità medio moderata e comparivano quasi esclusivamente nella prima settimana per risolversi completamente in seguito.

Alla luce di tali risultati, questo studio ha dimostrato che l'infusione continua di levodopa-carbidopa gel intestinale rispetto alla formulazione in compresse a rilascio immediato determina una riduzione clinicamente significativa dei periodi-off in pazienti con malattia di Parkinson di stadio avanzato. In particolare tali benefici sono risultati inoltre associati ad un aumento dei periodi-on senza discinesia concomitante.

Parole chiave: Malattia di Parkinson, gel intestinale, studio clinico randomizzato, doppio cieco

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato da diverse aziende farmaceutiche, associazioni e fondazioni impegnate nella ricerca sulla malattia di Parkinson.

Riferimento bibliografico: C Warren Olanow et al. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. Lancet Neurol 2014; 13: 141-49.

---

---

## 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  
ISSN 2282-474X

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

Direttore responsabile	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Vice-Direttore	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
Coordinatori	Prof.ssa Annalisa Capuano (II Università di Napoli), Dott.ssa Ariana Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott. Fausto Chiazza Dott.ssa Carmen Ferrajolo (II Università di Napoli) Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia) Dott.ssa Tiziana Sinagra (Università di Catania) Dott.ssa Liberata Sportiello (II Università degli Studi di Napoli) Dott. Vincenzo Urso (Università degli Studi di Catania)

---

[Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF](#)

[Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"](#)

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

---



### Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF.

È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro associazioni di volontariato, onlus, associazioni di promozione sociale e da altre fondazioni e associazioni riconosciute, il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori. Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: 02-29520311.

[sif.informazione@segr.it](mailto:sif.informazione@segr.it); [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it).

---

### DI SCLAMER – Leggere attentamente

"I pareri e le valutazioni espresse nella presente pubblicazione non costituiscono opinioni (e come tale non corrispondono necessariamente a quelle) della SIF, ma piuttosto devono unicamente riferirsi alle opinioni di colui/coloro che hanno redatto l'articolo e delle relative fonti bibliografiche".

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

Nulla su [http://www.sifweb.org/farmaci/info\\_farmaci.php](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php), sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro. Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF – Farmaci in Evidenza" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

---

### RI CEZIONE NEWSLETTER

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

---

---