



Newsletter numero 156 del 15.11.2014

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

- Comparazione tra i risultati ottenuti dal programma "Mini-Sentinel" della Food and Drug Administration e dagli studi clinici randomizzati: il caso del sanguinamento del tratto gastro-intestinale da dabigatran
- Effetto della supplementazione con con acidi grassi omega-3 sulla depressione materna durante la gravidanza: uno studio controllato, randomizzato in doppio cieco
- Effetto dell'aspirina e di altri farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) su incidenza e mortalità del cancro alla prostata: una review sistematica e meta-analisi.
- Antidepressivi e rischio di suicidio: 10 anni dal Black-Box Warning Warning del FDA—qual è la controversia?
- Sicurezza e farmacocinetica del ponatinib in soggetti con compromissione della funzionalità epatica cronica vs soggetti sani

Comparazione tra i risultati ottenuti dal programma "Mini-Sentinel" della Food and Drug Administration e dagli studi clinici randomizzati: il caso del sanguinamento del tratto gastro-intestinale da dabigatran
A cura del Prof. Giuseppe Nocentini

La Food and Drug Administration (FDA) ha recentemente messo a punto una procedura chiamata programma Mini-Sentinel per valutare la sicurezza dei farmaci usando database derivati da studi osservazionali amministrativi. Uno dei primi utilizzi di questo programma è stato quello di esaminare il rischio di sanguinamento causato dal dabigatran in risposta all'alto numero di sanguinamenti osservati, inaspettatamente, nel periodo post-marketing. D'altra parte, ci sono grandi limitazioni agli studi osservazionali e, quindi, l'affidabilità del programma Mini-Sentinel è sconosciuta.

L'obiettivo dello studio è quello di comparare il risultato del programma Mini-Sentinel con quello degli studi clinici randomizzati relativamente al rischio di sanguinamento del tratto gastro-intestinale derivante dall'uso del dabigatran vs quello del warfarin.

Nel luglio 2013 gli autori hanno effettuato una ricerca in medline usando i termini "dabigatran e warfarin". I dati raccolti sono stati integrati con i dati trovati nel sito FDA e in quello del produttore del dabigatran (Boehringer Ingelheim). Sono stati presi in considerazione per la meta-analisi gli studi clinici randomizzati che comparavano dabigatran e warfarin e consideravano il sanguinamento gastrico. Il rapporto di rischio (RR) per sanguinamento gastrico del dabigatran vs warfarin è stato calcolato usando un modello "fixed-effect". Poi i risultati della meta-analisi sono stati comparati con i risultati del programma Mini-Sentinel e la sua interpretazione da parte della FDA.

Sono stati individuati 27 articoli che corrispondevano alla ricerca. Tre di questi fornivano dati sul sanguinamento gastrico da dabigatran e warfarin. Nel sito della FDA è stato trovato uno di questi studi e in quello del produttore è stato trovato un altro studio, per un totale di quattro studi (che hanno complessivamente arruolato 26076 pazienti). Una meta-analisi di questi studi ha permesso di dimostrare che dabigatran ha un più alto rischio di sanguinamento gastro-intestinale rispetto al warfarin (RR = 1,41; CI 1,28-1,55, P<0,001). Il risultato è stato uguale usando il modello "random-effects" e non è cambiato escludendo dall'analisi uno qualsiasi degli studi valutati. Al contrario, usando il programma Mini-Sentinel, la FDA ha ottenuto una frequenza di sanguinamento di 1,6 con dabigatran e di 3,5 con warfarin (per 100000 giorni a rischio). Questa analisi ha portato l'agenzia a concludere che la frequenza di sanguinamento gastro-intestinale non è più alta con il dabigatran (anzi, è più bassa) e a considerare le segnalazioni di sanguinamento da dabigatran come "segnalazioni stimulate". Dunque, la FDA ha emesso un comunicato rassicurante relativamente al rischio di sanguinamento conseguente all'uso di questo farmaco.

Questa analisi mostra che gli studi clinici randomizzati e il programma Mini-Sentinel danno, in questo caso, risultati opposti. D'altra parte gli intervalli di confidenza della meta-analisi sono molto piccoli suggerendo che la conclusione della meta-analisi è inequivocabile.

Secondo gli autori, gli studi osservazionali come il programma Mini-Sentinel sono intrinsecamente problematici per diversi tipi di bias. Proprio per queste limitazioni, il processo di approvazione dei farmaci è basato esclusivamente sugli studi clinici randomizzati. Ciononostante, si continuano a fare anche studi osservazionali, specialmente nella fase immediatamente successiva alla commercializzazione del farmaco. Questi studi possono essere importanti per valutare aspetti della sicurezza del farmaco non esaminati durante il processo di approvazione del nuovo farmaco.

Esaminare le ragioni responsabili delle conclusioni differenti raggiunte dal programma Mini-Sentinel e dalla meta-analisi potrà aiutare a migliorare l'affidabilità di questo nuovo programma.

In conclusione, la meta-analisi dimostra che dabigatran ha un più alto rischio di sanguinamento gastro-intestinale rispetto al warfarin e questa conclusione è opposta a quella raggiunta dal programma osservazionale post-marketing recentemente messo a punto dalla FDA chiamato Mini-Sentinel.

A commento dell'articolo, Mitchell H. Katz scrive che il programma Mini-Sentinel della FDA è un'importante iniziativa volta all'identificazione di effetti avversi di nuovi farmaci durante il periodo successivo all'approvazione. Il sistema raccoglie dati elettronici da una serie di soggetti che erogano prestazioni sanitarie in modo da determinare rapidamente la sicurezza dei farmaci. Katz sostiene che il sistema è particolarmente utile per identificare effetti avversi non segnalati dagli studi clinici randomizzati per diverse ragioni tra le quali essere effetti avversi rari, essere effetti avversi che si manifestano solo in gruppi di pazienti non presenti nello studio, essere effetti avversi che si manifestano solo quando usati in setting meno controllati di quelli degli studi clinici o, infine, essere effetti avversi che si manifestano quando il farmaco è assunto per un periodo di tempo superiore alla lunghezza dello studio. D'altra parte occorre tenere in considerazione il fatto che i dati ottenuti, pur derivando dal mondo reale, possono portare a conclusioni errate soffrendo delle limitazioni intrinseche agli studi osservazionali. Dunque, i dati nuovi, in particolare se derivano da studi osservazionali prони a fattori di confondimento e al fenomeno dell'underreporting (segnalazioni meno frequenti di quanto sarebbe legittimo), devono sempre essere giudicati nel contesto della plausibilità biologica e delle altre fonti disponibili.

Conflitti di interesse: Nessuno

Parole chiave: sanguinamento gastrointestinale, dabigatran, programma Mini-Sentinel

Riferimenti bibliografici

Sipahi I et al. A comparison of results of the US food and drug administration's mini-sentinel program with randomized clinical trials: the case of gastrointestinal tract bleeding with dabigatran. *JAMA Internal Med* 174(1):150-1, 2014.

Katz MH. Multiple data sources, the best way to gather safety information about medications. *JAMA Internal Med* 174(1):151, 2014.

Effetto della supplementazione con con acidi grassi omega-3 sulla depressione materna durante la gravidanza: uno studio controllato, randomizzato in doppio cieco A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

La gravidanza è un periodo di stress caratterizzato da cambiamenti fisiologici e mentali, durante il quale alcune donne soffrono anche di depressione. Alcuni studi hanno dimostrato che la depressione durante la gravidanza può compromettere la crescita del feto, in quanto lo stress della madre può determinare un basso peso alla nascita, parto prematuro, e ipossia fetale. Per riprendersi dalla depressione in gravidanza, vengono utilizzati trattamenti farmacologici e supporto psicologico. La prescrizione di antidepressivi triciclici è un trattamento prevalente per la depressione anche se il consumo di farmaci ha alcune limitazioni durante la gravidanza.

Inoltre, molte madri rifiutano di prendere antidepressivi a causa della paura degli effetti sul feto. Negli ultimi dieci anni, sono stati considerati trattamenti non farmacologici e quelli con un minor numero di complicanze per il controllo di alcune sindromi psichiatriche. L'uso di acidi grassi insaturi per il trattamento della depressione è stato, per esempio, riportato in alcuni studi che hanno dimostrato un effetto degli omega-3 sui livelli di serotonina del liquido cerebrospinale e una relazione tra la riduzione del suo livello nella membrana cellulare e plasmatica dei pazienti depressi. Inoltre, una riduzione di acidi grassi omega-3 ha un notevole effetto sullo sviluppo di stati d'animo depressivi, di atteggiamenti negativi, e nei comportamenti suicidari.

Dal momento che è necessario e inevitabile la ricerca di metodi alternativi con minor numero di complicanze per le madri e feti, questo studio si propone di determinare l'effetto degli acidi grassi omega-3 sulla depressione lieve durante la gravidanza in donne primipare.

Questo studio controllato, randomizzato in doppio cieco è stato condotto su 80 donne primipare sofferenti di depressione lieve afferenti ai centri di salute di Shiraz (Iran). Questo

studio è stato condotto dal settembre 2012 al marzo 2013. Tra tutti i centri sanitari, sono stati selezionati due centri con un campionamento casuale semplice e sono stati arruolati 40 persone provenienti da ogni centro. I partecipanti sono stati selezionati attraverso il campionamento sistematico e sono stati assegnati ad un gruppo di trattamento e un gruppo di controllo.

La depressione è stata valutata utilizzando il Beck Depression Inventory (BDI), lo strumento più ampiamente utilizzato per l'auto-valutazione della depressione nella ricerca clinica. Si compone di 21 item, ciascuno con 4 opzioni di risposta. La scala è utilizzata per valutare la gravità della depressione in soggetti di età > a 13 anni. Sono state incluse nello studio le donne con depressione lieve presentanti un punteggio BDI di 14-19 e non necessitanti di trattamento farmacologico. Altri criteri di inclusione erano rappresentati da: donne primipare con gravidanza intrauterina di 20 settimane, di età > a 18 anni, che non consumavano pesce 2 volte alla settimana, che non avessero diagnosi di schizofrenia, disturbo bipolare e patologie ematiche (Von Willebrand, ipertensione, iperlipidemia), patologie renali e tiroidee, che non assumevano anticoagulanti, antidepressivi o narcotici, non fumatrici e che non praticavano yoga, rilassamento e terapia psicologica. Inoltre, sono state escluse coloro che presentavano reazioni allergiche o problemi digestivi nei confronti del trattamento.

Alle partecipanti sono stati somministrati omega-3 (1 g al giorno per 6 settimane) o placebo (contenente olio di oliva; 1 g al giorno per 6 settimane). I campioni sono stati studiati alla fine di ogni settimana per quanto riguarda l'intensità della depressione, monitorando l'assunzione di capsule, incluso il monitoraggio della dose giornaliera regolare di capsule e la comparsa di possibili complicanze. Il BDI è stato completato dopo 6 settimane di trattamento.

Le partecipanti allo studio avevano un'età media di $26,33 \pm 4,2$ anni per il gruppo trattato con omega-3 e $25,12 \pm 4,2$ anni per il gruppo placebo, senza alcuna differenza significativa. Il punteggio medio DBI nel gruppo omega-3 è passato da $16,52 \pm 3,1$ a $9,17 \pm 5,3$ (differenza media : $-7,35 \pm 6,18$; $P < 0,001$), mentre nel gruppo placebo è stata osservata una diminuzione meno significativa (da $17,47 \pm 4,05$ a $14,7 \pm 6,46$; differenza media: $-2,7 \pm 7,2$; $P < 0,021$). È stata inoltre, riportata una differenza statisticamente significativa tra i 2 gruppi dopo le 6 settimane di trattamento ($P < 0,001$).

Considerando i risultati di questo studio, sembra che gli omega-3, almeno per un breve periodo di tempo, siano un supplemento adatto che non presenta complicanze per il trattamento della depressione lieve durante la gravidanza.

Uno dei limiti riportati dagli autori di questo studio è stato il rifiuto di alcune donne di assumere il farmaco durante la gravidanza, problema che è stato risolto attraverso la consultazione e la formazione. Inoltre, poiché alcune avrebbero potuto dimenticare di assumere il trattamento, è stato necessario seguirle regolarmente.

Parole chiave: omega-3, depressione materna, studio controllato, randomizzato in doppio cieco.

Conflitto di interesse: nessuno riportato

Riferimento bibliografico:

Kaviani M, et al. The Effect of Omega-3 Fatty Acid Supplementation on Maternal Depression during Pregnancy: A Double Blind Randomized Controlled Clinical Trial. IJCBNM. 2014;2(3):142-147.

^aBeck Depression Inventory (BDI): strumento di autovalutazione consistente di 21 item, ognuno dei quali presenta 4 alternative di risposta, ed è stato sviluppato per la valutazione dei sintomi della depressione. Il test permette di ottenere un punteggio totale e due punteggi specifici: fattore cognitivo (pessimismo, senso di colpa, autocritica e autostima) e fattore somatico-affettivo (perdita di interesse ed energie, modificazioni nel sonno o nell'appetito, agitazione e pianto). Il punteggio totale al test consiste nella somma dei punteggi dei 2 fattori.

Effetto dell'aspirina e di altri farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) su incidenza e mortalità del cancro alla prostata: una review sistematica e meta-analisi
A cura del Dott. Fausto Chiazza

Il cancro alla prostata (Prostate cancer, PCa) è uno dei tumori che colpisce più frequentemente, ed è una delle più comuni cause di morte legata al cancro negli uomini. La ciclossigenasi-2 (COX-2) è over-espressa nel tessuto del PCa, svolgendo un ruolo chiave nella crescita cellulare in questa patologia. È stato dimostrato che un'alta espressione della COX-2 è da correlarsi all'insorgenza di tumori con prognosi infelice [Khor LY, et al., COX-2 expression predicts prostate-cancer outcome: analysis of data from the RTOG 92-02 trial. *Lancet Oncol* 2007, 8:912-920]. Data questa premessa, è stato ipotizzato che l'uso di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) potesse essere una buona strategia per la prevenzione e la terapia del PCa. Diversi studi epidemiologici sono stati svolti a riguardo, riportando risultati spesso in conflitto tra di loro.

Lo scopo degli autori è stato quello di produrre una vasta review e di fornire una valutazione quantitativa di tutti i principali studi pubblicati sull'uso dell'aspirina e di altri FANS per il trattamento del PCa.

Lo studio è stato svolto conformemente alle regole dettate dal PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). I database utilizzati per la ricerca sono stati: PubMed, Embase, ISI Web of Science e il WHO Library Database.

I criteri d'inclusione nello studio hanno preso in considerazione: i partecipanti allo studio sono stati trattati con un qualsiasi FANS, tra cui l'aspirina, con FANS esclusa l'aspirina (NA-FANS), con un qualsiasi altro FANS (escluso il paracetamolo) da solo o in associazione con inibitori selettivi della COX-2; i partecipanti di controllo non hanno utilizzato tali farmaci; lo studio ha valutato l'incidenza del PCa o la mortalità PCa-specifica; lo studio ha riportato i rischi relativi multivariate-adjusted (RR), tra cui odds ratio (OR) o hazard ratio (HR) studio specifici e intervalli di confidenza del 95% (CI).

Per ogni trial sono stati estrapolati ed analizzati diversi parametri, tra quali le caratteristiche dello studio e dei partecipanti, il numero di casi e dei controlli, i tipi di farmaco, il periodo di esposizione e i RR con corrispondente CI del 95%.

Sono stati considerati due endpoint: L'OR d'incidenza di PCa e l'HR di mortalità PCa-correlata. Per identificare le eventuali interazioni dei FANS con il PCa, gli studi sono stati stratificati in funzione del tipo di FANS utilizzato e dello stadio di avanzamento del PCa (stadio avanzato, non avanzato o indifferentemente [totale]).

Dei 4331 studi iniziali, sono stati isolati 51 articoli, e di questi 39 sono stati inclusi nella meta-analisi; di questi 20 erano studi osservazionali, e 19 studi di coorte. 31 studi (condotti tra il 1989 e il 2014, e svolti tra Nord America ed Europa) si sono concentrati sull'influenza di un qualsiasi FANS sull'insorgenza di PCa, 8, invece, si sono concentrati sulla mortalità PCa-specifica. Di questi ultimi, in particolare, 5 hanno valutato l'influenza della sola aspirina, 1 era interessato ad un qualsiasi FANS, 1 considerava solo i NA-FANS e uno comprendeva tutti e tre i casi.

Per quel che riguarda la qualità degli studi, 18 sono stati classificati ad alto livello, 20 a medio livello e uno di basso livello.

Per 11 studi che hanno valutato l'influenza di un qualsiasi FANS sul PCa totale, è stata calcolata la media dell'OR, che si è assetata su 0,90; un valore simile (0,86) è stato trovato confrontando i 5 studi che hanno analizzato l'influenza dei FANS sul PCa ad un alto stadio di avanzamento. Secondo 3 studi, infine, i FANS non influenzerebbero l'incidenza del PCa. Curiosamente, è stata riscontrata una differenza notevole confrontando gli studi svolti in America settentrionale (OR medio = 0.73) e in Europa (OR medio = 1.29).

È stato inoltre stabilito che vi è un'associazione inversa tra aspirina e incidenza del PCa totale (23 studi, OR tra 0.92 e 0.97) o ad uno stadio avanzato (13 studi, OR tra 0.81 e 0.89), mentre non sembra avere effetto sull'insorgenza del PCa ad uno stadio non avanzato (6 studi, OR tra 0.96 e 1.07). È stata anche valutata l'associazione tra assunzione di aspirina a lungo termine (intesa come maggiore di 4 anni) ed il rischio di incidenza di PCa totale; i dati ottenuti hanno rafforzato i risultati precedenti (8 studi, OR tra 0.88 e 0.99).

Per quel che riguarda i NA-FANS, 17, 9 e 3 studi hanno valutato il loro effetto sull'insorgenza del PCa totale, a stadio avanzato e non avanzato rispettivamente, portando a risultati di associazione non statisticamente significativi. Si è arrivati a una simile conclusione con l'utilizzo di inibitori specifici della COX-2 (5 studi).

Infine, 8 studi si sono occupati dell'associazione tra un qualsiasi FANS e mortalità PCa specifica, senza nessun apparente effetto (HR medio = 1). I risultati ottenuti da studi che hanno utilizzato unicamente l'aspirina sono stati più significativi, indicando un'associazione tra l'assunzione di questo farmaco ed una modesta riduzione della mortalità PCa specifica (OR medio = 0,86).

Sulla base degli studi disponibili, si può ipotizzare che l'uso di aspirina (compreso l'utilizzo a lungo termine) fornisca potenziali benefici in termini di riduzione d'incidenza di PCa e di mortalità PCa-correlata. L'associazione inversa è stata leggermente più forte per PCa in stadio avanzato rispetto al PCa totale, ma le stime degli effetti variano in base alla regione geografica. Risultano ancora da chiarire l'influenza della frequenza e del dosaggio di aspirina da utilizzare.

Parole chiave: Cancro alla Prostata, FANS, Aspirina

Conflitto di interessi: nessuno

Riferimenti bibliografici:

Liu Y, Chen JQ, Xie L, Wang J, Li T, He Y, Gao Y, Qin X1, Li S., Effect of aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs on prostate cancer incidence and mortality: a systematic review and meta-analysis. BMC Med. 2014 Mar

Antidepressivi e rischio di suicidio: 10 anni dal Black-Box Warning del FDA – qual è la controversia?

A cura della Dott.ssa Concetta Rafaniello

Nel 2004 l'Autorità regolatoria statunitense FDA emanò un warning relativo al rischio di ideazione e comportamento suicidario associato all'esposizione a farmaci antidepressivi, in particolare in soggetti giovani. Tale warning è stato considerato, per buona parte della comunità scientifica, addirittura controproducente se si considera che tale provvedimento avrebbe potuto, da un lato, scoraggiare i pazienti nella richiesta di aiuto, dall'altro, influenzare negativamente la prescrizione di tali farmaci, soprattutto quando appropriatamente indicati. Oggi, 10 anni dopo, sono disponibili dati epidemiologici che possono argomentare tale problematica in maniera più discriminante. Prima di tutto, che effetto ha avuto il warning della FDA sui tassi di rilevazione e trattamento della depressione? Inoltre, sono disponibili, oggi, evidenze scientifiche relativamente ad eventuali cambiamenti dell'incidenza del suicidio o del tentativo di suicidio? Col senno di poi, si potrebbe asserire che l'FDA poteva agire diversamente piuttosto che emanare il warning.

Al fine di valutare, i cambiamenti sull'uso di antidepressivi indotti dal warning del 2004 del FDA, è stato scritto il seguente editoriale.

L'agenzia ha condotto una serie di metanalisi di 372 RCT che hanno coinvolto quasi 100.000 pazienti mostrando un rischio di ideazione suicidaria del 4% tra i soggetti trattati con antidepressivi rispetto al 2% nel gruppo assegnato al placebo; va, tuttavia, sottolineato che in nessun caso l'evento ha avuto esito fatale. Un'analisi successiva, stratificata per età, ha evidenziato che il rischio risultava significativo soprattutto in soggetti giovani di età inferiore ai 18 anni, mentre in pazienti di età maggiore ai 65, l'esposizione a farmaci antidepressivi mostrava un chiaro effetto protettivo rispetto all'evento in questione. La metanalisi ha, inoltre, suscitato un acceso dibattito relativamente alla metodologia utilizzata; in particolare, diversi esperti hanno messo in discussione la modalità di accertamento del suicidio nei trials presi in considerazione tenendo conto del fatto che non erano stati disegnati per valutare il rischio di

ideazione e/o comportamento suicidario. La FDA era senza dubbio consapevole della necessità di relativizzare il rischio emerso, seppur lieve, rispetto, tuttavia, ai ben noti benefici associati al trattamento con antidepressivi; alla luce di tale considerazione, dunque, 4 anni più tardi il warning è stato poi ampliato assumendo che la stessa patologia di base potesse, di per sé, rappresentare un fattore di rischio. La questione è, dunque, se il warning è riuscito nel suo obiettivo, ovvero "educare" la classe medica senza influenzare l'appropriata prescrizione dei farmaci antipertensivi. La risposta potrebbe essere negativa se si considerano i preoccupanti trend dell'evento in questione e dei nuovi casi di depressione. Da uno studio di coorte americano condotto su database sanitari dal 2000 al 2010, che ha coinvolto 1,1 milioni di adolescenti, 1,4 milioni di giovani adulti e 5 milioni di anziani, è emersa una riduzione significativa dell'utilizzo di farmaci antidepressivi nei due anni successivi al warning dell'FDA, in particolare del 31,0% negli adolescenti, del 24,3% nei giovani adulti e del 14.5% negli anziani. In generale, in tutte le classi di età, dopo il warning, si è osservato un trend negativo dell'utilizzo di antidepressivi, ben al di sotto dell'atteso. Di contro, tuttavia, la riduzione dell'uso di tali farmaci si è osservata marcatamente nella popolazione adulta affetta da depressione, piuttosto che in quella degli adolescenti, target del warning. Inoltre, a seguito del warning, anche il tasso di diagnosi della patologia ha subito un'inflexione e tale dato non è sicuramente correlabile ad una riduzione della frequenza della patologia. Questi dati, provenienti da studi osservazionali, mostrano solo una correlazione tra il warning e il trend negativo, senza stabilire una reale relazione causale con i cambiamenti nella diagnosi e trattamento di depressione. È, inoltre, importante considerare che tutti questi studi osservazionali presentano importanti limitazioni metodologiche. Per esempio, le previsioni dei trends in percentuale dell'uso di antidepressivi o di diagnosi di depressione sono calcolati sulla base di trends storici che sono spesso soggetti a errore. Inoltre, è certamente plausibile che la ridotta diagnosi di depressione e, quindi, di prescrizione di farmaci antidepressivi riflettano il comportamento del paziente e del medico nei confronti del warning. A tal proposito, la FDA afferma che i pazienti potrebbero essere riluttanti a rivelare particolari sintomi necessari per la diagnosi di depressione, per tale motivo i medici potrebbero esitare nel prescrivere questi farmaci. Ulteriori fattori che potrebbero spiegare questi trends sono: aumento di restrizioni sulla gestione delle visite di salute mentale o sulla prescrizione di antidepressivi o cambiamenti non misurabili nella cura della salute mentale della popolazione Statunitense. Tenuto conto della riduzione nella diagnosi di depressione e della prescrizione di trattamenti a essa correlati, un ulteriore dato statisticamente significativo emerso è l'aumento dei casi di intossicazione da farmaci psicotropi, dato pubblicato dal FDA e utilizzato in uno studio come indice di valutazione del tentato suicidio. Dopo due anni dalla pubblicazione del warning, la percentuale d'intossicazioni è aumentata del 21,7% tra gli adolescenti (dai 10 ai 17 anni d'età) e del 33,7% tra gli adulti (dai 18 ai 28 anni). Tenuto conto che l'intossicazione di questi farmaci è un indice predittivo di tentato suicidio, è plausibile che il trend negativo dell'uso di antidepressivi sia correlato a un aumento del rischio di suicidio; ciononostante, non si può verificare certo se l'intossicazione del farmaco è avvenuta per esposizione accidentale o intenzionale. Al contrario, la percentuale di suicidi compiuti è aumentata gradualmente dal 1999 al 2010 senza alcun cambiamento a seguito del warning della FDA, quindi c'è solo una piccola evidenza che la percentuale di suicidi attuali sia cambiata in funzione degli avvertimenti.

In conclusione, considerando il trend negativo sull'uso di antidepressivi e la possibilità che il warning abbia scoraggiato i pazienti depressi ad assumere il trattamento farmacologico o i medici a prescrivere, è possibile considerare l'idea di rimuovere completamente il warning.

L'andamento di questi trends è particolarmente importante per il medico di medicina generale, che vede e tratta un gran numero di pazienti affetti da depressione, al fine di conoscere, in termini di morbilità e mortalità, un maggiore rischio quando la depressione non è trattata rispetto a quando trattata con antidepressivi. In conclusione, è necessario migliorare l'educazione del medico, aiutarlo a capire che non si può ignorare questo rischio e che è possibile gestire in modo sicuro la salute dei propri pazienti durante la farmacoterapia, prestando particolare attenzione ai bambini e adolescenti. Cosa dovrebbe fare la FDA come conseguenza di questi dati osservazionali? Considerando che le modifiche al warning del 2007 non sono state sufficienti nel prevenire gli effetti pericolosi del trattamento della depressione, è necessario probabilmente che vengano effettuate ulteriori modifiche. Nello specifico, la FDA

dovrebbe considerare la rimozione completa del warning, in quanto non è possibile ignorare il peso di questi dati epidemiologici o la reale possibilità che il warning del FDA abbia scoraggiato i pazienti depressi ad assumere il trattamento farmacologico o ai medici di prescriverlo.

Parole chiave: antidepressivi, warning, FDA, suicidio.

Riferimento bibliografico:

Stone MB. The FDA warning on antidepressants and suicidality--why the controversy? N Engl J Med. 2014 Oct 30;371(18):1668-71.

Sicurezza e farmacocinetica del ponatinib in soggetti con compromissione della funzionalità epatica cronica vs soggetti sani

A cura del Dott. Domenico Motola

La leucemia mieloide cronica (LMC) rappresenta il 15% dei casi di leucemia negli adulti ed è caratterizzata dalla presenza del cromosoma Philadelphia (Ph). L'oncogene BCR-ABL, un prodotto del cromosoma Ph, codifica per una proteina BCR-ABL chimerica che attiva costitutivamente la proteina chinasi ABL e l'espressione della BCR-ABL sulle cellule staminali ematopoietiche induce la LMC. Gli inibitori della tirosin-chinasi BCR-ABL rappresentano dai primi anni 2000 lo standard terapeutico per questa patologia. Il ponatinib è un potente inibitore della tirosin-chinasi BCR-ABL, è somministrato per via orale ed è attivo verso forme mutate e non della BCR-ABL.

L'obiettivo di questo studio è quello di valutare gli effetti della compromissione epatica cronica vs soggetti sani sulla farmacocinetica dopo dose orale singola del ponatinib al fine di stabilire se si debbano raccomandare aggiustamenti del dosaggio in pazienti con compromissione della funzionalità epatica.

Disegno dello studio

Studio non randomizzato, in aperto, a sito singolo, della durata di sei giorni (5 notti). I soggetti arruolati hanno fornito il proprio consenso informato per iscritto. Sono stati arruolati soggetti con più di 18 anni, con funzione epatica compromessa (Classe Child-Pugh A, lieve, B, moderata, C, severa) che sono stati appaiati in rapporto 2:1 con soggetti sani in base all'età, al sesso, indice di massa corporea, e, laddove possibile, abitudine al fumo di sigaretta. Al mattino del giorno 1, tutti i soggetti hanno ricevuto una singola dose orale di ponatinib (due compresse da 15 mg) con 240 ml d'acqua. Ai soggetti è stato chiesto di digiunare da 10 ore prima a 4 ore dopo l'assunzione del farmaco, di astenersi dall'assumere caffeina e cibi o bevande note per indurre gli enzimi del citocromo P450. Ai soggetti arruolati sono stati eseguiti prelievi ematici prima della somministrazione del farmaco, dopo mezzora e dopo 1, 2, 4, 5, 6, 8, 12, 36, 48, 72, e 96 ore dopo la somministrazione del farmaco.

End-point

Rapporti delle percentuali medie e intervallo di confidenza al 90% per l'area sotto la curva dal tempo 0 all'ultima osservazione (AUC 0-t) e all'infinito (AUC 0-∞), clearance totale (CL/F), volume di distribuzione totale (V/F) e concentrazione massima tra ciascun gruppo di soggetti con compromissione epatica e soggetti sani.

Risultati

Sono stati arruolati 18 pazienti con vario grado di compromissione epatica (6 soggetti per ogni gruppo) e 9 soggetti sani per un totale di 27 soggetti arruolati. Il terzo soggetto del gruppo con compromissione epatica severa (C) ha manifestato un evento avverso severo (pancreatite) correlato al farmaco. Si trattava di un paziente di 59 anni che è stato ricoverato e trattato con fluidi e analgesici e dimesso 4 giorni dopo. Dopo questo caso si è provveduto ad arruolare il quarto paziente con compromissione epatica severa che non ha manifestato alcun problema di sicurezza. A questo punto è stata eseguita un'analisi ad interim che non ha evidenziato alcuna differenza significativa nei parametri farmacocinetici analizzati tra i gruppi in studio. Inoltre, i

livelli ematici di ponatinib nel soggetto che aveva subito la pancreatite era inferiore alla media dei valori degli altri soggetti. A questo punto lo studio è stato interrotto per il raggiungimento anticipato dell'obiettivo. In definitiva, sono stati arruolati 24 dei 27 pazienti previsti (in maggioranza bianchi, 17 maschi con età media di 55 anni). La Cmax del ponatinib è stata osservata dopo una media di 5-6 ore nei soggetti sani e nei gruppi con compromissione epatica A e B e dopo circa 3 ore nel gruppo C. La Cmax media è stata simile tra gruppo A e soggetti sani con valori più bassi per i gruppi B e C. L'emivita di eliminazione media ($t_{1/2}$) è stata più lunga nei soggetti con epatopatia (43-47 ore) rispetto ai soggetti sani (36 ore). La clearance apparente è stata leggermente più elevata nel gruppo C rispetto ai soggetti sani e il volume apparente di distribuzione è risultato superiore nei gruppi B e C rispetto ai soggetti sani. L'incidenza di eventi avversi associati al farmaco è stata complessivamente bassa, con l'incidenza relativa maggiore nel gruppo C (50%), seguita dai soggetti sani (25%) e dai gruppi A e B con il 16,7% ciascuno. Su 10 eventi avversi, 8 sono stati considerati correlati al trattamento. L'evento più comune è stata la nausea. Nessun soggetto è stato escluso dallo studio per la comparsa di eventi avversi.

Discussione

Dato che la compromissione della funzionalità epatica può compromettere la farmacocinetica, e quindi anche l'efficacia, dei farmaci è importante eseguire studi di farmacocinetica in soggetti con epatopatie. La ridotta esposizione sistemica al ponatinib nei soggetti con compromissione epatica di grado moderato-severo è in contrasto con quanto osservato per il nilotinib. Tuttavia, in accordo con le nostre osservazioni, la compromissione epatica di grado moderato-severo è stata associata a una riduzione della Cmax e al prolungamento dell'emivita del nilotinib. La riduzione della Cmax potrebbe essere dovuta a una alterazione dell'assorbimento o del legame con le proteine plasmatiche o potrebbe essere ascritta all'aumento del volume di distribuzione conseguente all'ascite o all'aumento del volume dei liquidi corporei associati alle epatopatie. Le piccole modifiche nell'esposizione sistemica al ponatinib nei soggetti con epatopatia potrebbe derivare dal fatto che lo studio non aveva sufficiente potenza statistica tale da rilevare differenze significative nei parametri farmacocinetici tra i gruppi. In termini di sicurezza, questo studio conferma alcune evidenze emerse dagli studi clinici di fase II in termini di eventi avversi gastrointestinali, in particolare per quanto riguarda la pancreatite.

Conclusioni

Non sono emerse differenze clinicamente rilevanti nei parametri farmacocinetici del ponatinib in gruppi di soggetti con vario grado di insufficienza epatica rispetto a soggetti sani. Sulla base dei dati ottenuti da questo studio a dose singola di ponatinib, non appare necessario ridurre la dose iniziale del farmaco in soggetti con compromissione della funzionalità epatica. Tuttavia, per questi stessi pazienti si raccomanda cautela e attento monitoraggio.

Parole chiave

Ponatinib, inibitori della tirosin-chinasi, compromissione della funzionalità epatica, farmacocinetica, sicurezza.

Conflitti d'interesse

TM non ha conflitti di interesse da dichiarare. NN, DD, JD e CT sono dipendenti o azionisti della ARIAD Pharmaceuticals. DS è un consulente della ARIAD Pharmaceuticals.

Note

Il ponatinib è in commercio in Europa con il nome commerciale di Iclusig®. Nel novembre 2013, l'Agenzia europea per i medicinali ha esaminato i dati aggiornati degli studi clinici inerenti il ponatinib, i quali indicavano una frequenza maggiore, rispetto a quanto osservato al momento della prima autorizzazione del medicinale, di casi di coaguli di sangue e ostruzioni arteriose o venose. L'Agenzia ha raccomandato una precauzione nell'impiego in pazienti che hanno avuto in passato un attacco di cuore o ictus. Il trattamento con Iclusig deve essere immediatamente interrotto in qualsiasi paziente con i sintomi di un'ostruzione arteriosa o venosa. Negli USA, per gli stessi motivi, il farmaco è stato dapprima sospeso dal commercio e poi riammesso con restrizioni d'uso e attento monitoraggio.

Riferimenti bibliografici

Narayana I. Narasimhan, David J. Dorer, Jeffrey Davis, Christopher D. Turner, Thomas C. Marbury, Daryl Sonnichsen.

Evaluation of pharmacokinetics and safety of ponatinib in subjects with chronic hepatic impairment and matched healthy subjects. *Cancer Chemother Pharmacol* (2014) 74: 341–348.

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

| | |
|------------------------------------|---|
| 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.ssa Ilaria Campesi (Università di Sassari) Dott. Fausto Chiazza (Università di Torino) Dott. Domenico Motola (Università di Bologna) Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia) Dott.ssa Concetta Rafaniello (II Università degli Studi di Napoli) |

[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.informazione@segr.it; 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 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.

RICERCA 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.
