



**Newsletter numero 161 del 15.02.2015**

---

**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

- Associazione tra il trattamento intensivo per 7 anni e la mortalità a lungo termine nel diabete di tipo I
- Confronto di efficacia e tollerabilità di 2 dosi fisse di vortioxetina nel trattamento acuto del disordine depressivo maggiore (MDD) in soggetti adulti: uno studio randomizzato, in doppio cieco e con riferimento duloxetina.
- Eventi avversi seri in bambini trattati con antipsicotici: un'analisi del database FAERS
- Utilizzare banche dati per monitorare sicurezza ed efficacia dei biosimilari e dei corrispondenti prodotti innovatori
- Effetti dell'integrazione con acidi grassi omega-3 sul rilascio di mediatori "pro-resolving" da cellule mononucleate circolanti: lo studio OmegAD
- Efficacia a 3 anni, sopravvivenza globale e sicurezza di una terapia con ruxolitinib in pazienti con mielofibrosi dallo studio COMFORT-I

**Associazione tra il trattamento intensivo per 7 anni e la mortalità a lungo termine nel diabete di tipo I***A cura della Dott.ssa Sabrina Montagnani e del Dott. Marco Tuccori*

I pazienti affetti da diabete mellito di tipo I hanno un rischio maggiore di mortalità precoce rispetto ai non diabetici, ma non è ancora ben chiaro se la mortalità possa essere influenzata da un periodo di trattamento ipoglicemizzante intensivo. Due studi, il *Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)* e l'*Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC)*, hanno precedentemente dimostrato che il trattamento intensivo riduce non solo le complicanze microvascolari, ma anche l'incidenza di eventi cardiovascolari. Al contrario lo studio *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)*, condotto per valutare se il trattamento intensivo diretto ad ottenere un valore normale di emoglobina glicata (HbA1c < 6%) riduce gli eventi cardiovascolari rispetto a strategie terapeutiche mirate a mantenere livelli di HbA1c tra 7 e 7,9% nel diabete di tipo II, ha dimostrato un aumento della mortalità nel gruppo in trattamento intensivo.

Questo studio è stato condotto per valutare se la mortalità differisce tra i due gruppi di trattamento (intensivo e convenzionale) nel follow-up a lungo termine dei partecipanti allo studio DCCT.

Lo studio DCCT (1983-1993) ha randomizzato 1441 pazienti, affetti da diabete di tipo I con età compresa tra 13 e 39 anni, al trattamento intensivo o convenzionale, con l'obiettivo di valutare gli effetti della glicemia normale sulle complicanze a lungo termine del diabete. Circa la metà dei partecipanti (n=711) rappresentavano la coorte di prevenzione primaria con diabete da 1-5 anni, senza retinopatia, e con albuminuria < 40 mg/24h. La coorte di intervento secondario aveva il diabete da 1-15 anni, almeno 1 microaneurisma, ed albuminuria < 200mg/24 h. Sono stati esclusi dall'analisi, i pazienti con storia di malattia cardiovascolare, ipertensione ( $\geq 140/90$  mmHg o l'uso di farmaci antipertensivi), o ipercolesterolemia. Il trattamento intensivo prevedeva la somministrazione giornaliera di insulina tramite 3 iniezioni mentre quella convenzionale 1 o 2 iniezioni di insulina. Durante lo studio, i gruppi di trattamento intensivo e convenzionale hanno ottenuto livelli medi di HbA1c di 7% e 9% circa, rispettivamente, durante un follow-up medio di 6,5 anni (range 3-9). Al termine dello studio, è stato raccomandato a tutti i partecipanti di sottoporsi alla terapia intensiva. In seguito, i pazienti che erano stati randomizzati alla terapia intensiva sono stati incoraggiati a proseguirla, mentre quelli randomizzati alla terapia convenzionale sono stati indirizzati verso il trattamento intensivo. In totale, 1394 partecipanti (il 97% di tutta la coorte) hanno partecipato allo studio osservazionale EDIC (1994-oggi). L'insufficienza renale è stata definita da un tasso presunto di filtrazione glomerulare (eGFR) < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o storia di trapianto renale o dialisi. L'albuminuria è stata classificata come normale (tasso di escrezione di albumina (AER) <40 mg/24h), microalbuminuria (AER da 40 a <300 mg/24h), macroalbuminuria (AER  $\geq 300$ mg/24h), e qualsiasi albuminuria (AER  $\geq 40$  mg/ 24h). Le malattie cardiovascolari non fatali includevano infarto miocardico non fatale, infarto miocardico silente, rivascolarizzazione (angioplastica o bypass), angina confermata, eventi cerebrovascolari non fatali ed insufficienza cardiaca congestizia.

Durante lo studio si sono verificati 107 decessi di cui 64 nel gruppo convenzionale e 43 nel gruppo intensivo. Il rischio di mortalità (per 100.000 anni-paziente) per tutte le cause è risultato inferiore nel gruppo di trattamento intensivo [hazard ratio (HR) 0,67; 95% CI 0,46-0,99; p=0,045]; differenza di rischio assoluta (ARD)= -109/100.000 anni-paziente (95% CI -218 -1);p=0,048 con HR simile per entrambi i sessi. La mortalità tra i due gruppi di trattamento era simile nei primi 15 anni di follow-up. Le cause più comuni di morte sono state gli eventi cardiovascolari (22,4%), il cancro (19,6%), le complicanze acute del diabete (17,8%) e infortuni o suicidi (16,8%). Nel gruppo intensivo rispetto a quello convenzionale sono stati osservati un numero inferiore di decessi per cause renali (1 vs 6), cardiovascolari (9 vs 15) e tumori (7 vs 14). Livelli elevati di emoglobina glicata sono stati associati con la mortalità per tutte le cause [HR 1,56 (95% CI 1,35-1,81)] così come livelli di albuminuria  $\geq 40$  mg/24h sono stati associati ad un rischio maggiore di mortalità rispetto ai soggetti con albuminuria normale [HR 2,20 (95% CI 1,46-3,31);p<0,01].

In circa 27 anni di follow-up dei pazienti DCCT/EDIC affetti da diabete mellito di tipo I, il rischio di mortalità complessivo nel gruppo di trattamento intensivo era inferiore rispetto al gruppo convenzionale ( $p=0,045$ ). Inoltre, i risultati di questa analisi dimostrano che la mortalità nel diabete di tipo I è associata allo sviluppo di albuminuria (microalbuminuria o maggiore). In EDIC, l'effetto di un controllo metabolico precoce (ottenuto con il trattamento intensivo per 6,5 anni in DCCT) sul conseguente rischio di albuminuria e altre complicanze a lungo termine sembra essere associato ad una riduzione della mortalità nei 20 anni successivi di follow-up.

I numeri relativamente bassi di traumi accidentali e suicidi (13 nel gruppo intensivo vs 5 nel gruppo convenzionale), nessuno dei quali erano chiaramente correlati all'ipoglicemia acuta preclude conclusioni definitive riguardanti il rischio associato al trattamento intensivo. Tuttavia, l'ipoglicemia acuta è stata riconosciuta come una causa importante di mortalità nel diabete mellito di tipo I ed una storia di grave ipoglicemia accompagnata da coma, convulsioni, o entrambe [HR= 1,63 (95% CI 1,10-2,40);  $p= 0,02$ ].

Lo studio presenta alcune limitazioni che includono il numero ridotto di decessi, la selezione iniziale di una popolazione a basso rischio di malattie cardiovascolari e la sottorappresentazione della mortalità nei pazienti affetti da diabete giovanile. La mancanza di una valutazione su alcune etnie specifiche può essere considerata una ulteriore limitazione. Un'altra limitazione è data dalla mancanza di un controllo tra i gruppi di trattamento relativo a possibili differenze nell'uso di farmaci cardio-protettivi (inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone, statine o  $\beta$ -bloccanti). Tuttavia, la percentuale di partecipanti che utilizzavano tali farmaci fino al 31 dicembre 2012, era 84% nel gruppo convenzionale vs 83% nel gruppo intensivo, ed il beneficio del trattamento intensivo è rimasto invariato dopo aggiustamento per l'uso di farmaci.

Dopo 27 anni di follow-up dei pazienti con diabete di tipo I, il trattamento intensivo per 6,5 anni è stato associato ad una mortalità per tutte le cause relativamente inferiore rispetto alla terapia convenzionale.

**Parole chiave:** diabete di tipo I, mortalità, trattamento intensivo vs convenzionale, studio DCCT/EDIC

**Conflitto di interessi:** nessuno

#### Riferimenti bibliografici

Orchard TJ et al. *Association between seven years of intensive treatment of type 1 diabetes and long term mortality.* JAMA 2015 January 6; 313:45-53.

### **Confronto di efficacia e tollerabilità di 2 dosi fisse di vortioxetina nel trattamento acuto del disordine depressivo maggiore (MDD) in soggetti adulti: uno studio randomizzato, in doppio cieco e con riferimento duloxetine**

*A cura del Dott. Fausto Chiazza*

Nonostante l'ampia scelta di antidepressivi presenti sul mercato per il trattamento del MDD, solo un terzo dei pazienti è responsivo al trattamento per le fasi depressive acute.

La vortioxetina è un nuovo antidepressivo per il trattamento del MDD. Si pensa che il suo meccanismo di azione sia legato alla modulazione diretta dell'azione dei recettori e all'inibizione del trasportatore della serotonina.

In questo studio di fase 3 sono state valutate l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità della vortioxetina somministrata a 15 o 20 mg una volta al giorno, confrontata ad un placebo, per il trattamento del MDD. Un gruppo di pazienti trattati con 60 mg di duloxetine è stato incluso per la convalida del trial, anche se lo studio non è stato progettato per un confronto diretto sull'efficacia dei due principi attivi.

Questo studio di fase 3 è stato svolto in modo randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, con controllo placebo, con gruppi paralleli e con riferimento la duloxetine, ed è durato 8 settimane. Il trial è stato condotto in 58 centri negli U.S.A. tra il giugno 2010 ed il febbraio 2012.

Le influenze dei vari trattamenti sono state determinate mediante le valutazioni su scala MADRS (*Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*; [Montgomery SA, Åsberg M, *A new depression scale designed to be sensitive to change*. Br J Psychiatr 134:382-389, 1979]) e HAM-A (*Hamilton Anxiety Rating Scale*; [Hamilton M, *The assessment of anxiety states by rating*. Br J Med Psychol 32:50-55, 1959]). In particolare la valutazione MADRS è stata condotta al momento dello *screening* dei pazienti e ai tempi di 0, 1, 2, 4, 6 e 8 settimane, mentre la HAM-A solo a 0, 2 e 8 settimane.

Gli uomini e le donne adulti (di età compresa tra 18 e 75 anni compiuti) inclusi nello studio avevano una diagnosi primaria di MDD recidiva. I principi di esclusione per il *trial* sono stati: trattamento con qualsiasi farmaco sperimentale avvenuto meno di 30 giorni prima dello *screening* o cinque emivite prima dello *screening*; trattamento con vortioxetina in un precedente studio clinico; mancanza di risposta ad un precedente trattamento con duloxetina; sintomi considerati resistenti per due o più *trial* antidepressivi; qualsiasi disturbo psichiatrico concorrente diverso da MDD o storia di disturbi psichiatrici come episodi maniacali o ipomaniacali, schizofrenia, o abuso di sostanze; significativo rischio di suicidio a giudizio del ricercatore o un punteggio di  $\geq 5$  al punto 10 del MADRS; storia di disturbi neurologici o condizioni medicalmente instabili. Inoltre, ai pazienti è stato fatto divieto di ricevere qualsiasi terapia cognitivo-comportamentale, psicoterapia sistematica, o assumere un qualsiasi farmaco che potesse influenzare i risultati dello studio. I pazienti selezionati sono stati divisi casualmente in 4 gruppi (1:1:1:1): placebo, vortioxetina 15mg, vortioxetina 20mg e duloxetina 60mg. Gli eventuali effetti collaterali sono stati riportati ad ogni visita dopo la prima somministrazione.

L'*endpoint* primario di efficacia è stato il cambiamento del punteggio totale MADRS dal basale alla settimana 8, ed è stato analizzato utilizzando il modello misto per misure ripetute (*mixed model for repeated measures* MMRM) e l'analisi della covarianza (ANCOVA). L'analisi è stata eseguita utilizzando solo i dati dei casi osservati (OC).

Come analisi di sensibilità, la variazione del punteggio totale MADRS dopo 8 settimane, rispetto al basale, è stata analizzata utilizzando l'ANCOVA e impostando come fattori fissi il trattamento ed il centro, mentre come covariata è stato considerato il punteggio totale MADRS basale; per questa analisi statistica sono stati utilizzati i metodi dell'ultima osservazione effettuata (*last observation carried forward* LOCF) e di OC.

I fattori di sicurezza considerati sono stati: insorgenza di effetti collaterali, valutazioni cliniche di laboratorio, segni vitali, elettrocardiogramma ed esame fisico. Per quel che riguarda l'insorgenza di disfunzioni sessuali, è stata utilizzata la scala ASEX (*Arizona Sexual Experiences*; [McGahuey CA et al., *The Arizona Sexual Experience Scale (ASEX): reliability and validity*. J Sex Marital Ther 26:25-40, 2000]).

Dei 1141 pazienti sottoposti a *screening*, 614 sono stati divisi nei 4 gruppi (161 placebo, 147 vortioxetina 15mg, 154 vortioxetina 20mg e 152 duloxetina 60 mg). Le caratteristiche demografiche e di *baseline* sono state bilanciate tra i vari gruppi. La maggior parte dei pazienti (69,4%) aveva avuto da 1 a 3 episodi precedenti di depressione maggiore prima dell'inizio dello studio, ed il 90,4% dei soggetti aveva ricevuto una terapia farmacologica a riguardo.

Nell'analisi di efficacia primaria, la vortioxetina 20mg è stata significativamente migliore rispetto al placebo ( $-15,57 \pm 0,880$  vs  $-12,83 \pm 0,834$ ;  $P = 0,023$ ) nel ridurre il punteggio MADRS totale all'ottava settimana. La vortioxetina 15mg non è risultata significativamente differente dal placebo alla settimana 8 ( $-14,30 \pm 0,890$  vs  $-12,83 \pm 0,834$ ;  $P = 0,224$ ). Il trattamento con duloxetina 60mg è risultato differente rispetto al placebo ( $-16,90 \pm 0,884$  vs  $-12,83 \pm 0,834$ ;  $P < .001$ ) sull'*endpoint* primario, confermando la sensibilità del test.

Applicando l'analisi ANCOVA basata su LOCF ed OC, nessuna dose di vortioxetina è risultata differente dal placebo. I principali *endpoint* di efficacia secondari non si sono differenziati dal placebo ( $P > 0,050$ ) con entrambi i dosaggi vortioxetina.

Gli eventi avversi più comunemente riportati in più del 5% dei pazienti in entrambi i gruppi di trattamento con vortioxetina sono stati nausea, mal di testa, diarrea, vertigini, secchezza delle fauci, costipazione, vomito, insonnia, affaticamento, naso-faringite e infezioni delle vie respiratorie superiori. L'effetto collaterale più comune che ha portato ad interruzione del trattamento ( $\geq 2\%$  dei pazienti) è stato la nausea. Due eventi avversi gravi (una frattura da stress e ideazione suicidaria) si sono verificati nel gruppo vortioxetina 15mg. Non ci sono stati morti tra i partecipanti allo studio. I cambiamenti negli altri parametri di sicurezza sono stati distribuiti in modo uniforme tra i gruppi vortioxetina e placebo. Per quanto riguarda

l'insorgenza di disfunzione sessuale durante lo studio, nella popolazione in esame non vi è stata alcuna differenza statisticamente significativa tra i gruppi placebo e vortioxetina.

Il trattamento con vortioxetina 20mg/giorno ha ridotto notevolmente il punteggio MADRS totale dopo 8 settimane di trattamento di un valore statisticamente superiore rispetto al placebo. I gruppi di trattamento vortioxetina sono stati paragonabili al placebo relativamente all'incidenza di comparsa di disfunzioni sessuali. In generale, il profilo di sicurezza e tollerabilità della vortioxetina risulta favorevole.

**Parole chiave:** Vortioxetina, MDD, ASEX

**Conflitto di interessi:** Questo studio è stato sostenuto dalla *Takeda Pharmaceutical Company, Ltd* e da *H. Lundbeck A/S*. La *Takeda Pharmaceutical Company* è stata coinvolta nella progettazione, selezione dei ricercatori, conduzione della sperimentazione, raccolta dei dati, analisi e interpretazione, e scrittura del rapporto finale dello studio.

**Riferimenti bibliografici:**

Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Chen Y, Serenko M, Trivedi MH. *A randomized, double-blind, duloxetine-referenced study comparing efficacy and tolerability of 2 fixed doses of vortioxetine in the acute treatment of adults with MDD*. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015 Jan.

**Eventi avversi seri in bambini trattati con antipsicotici: un'analisi del database FAERS**

*A cura del Prof. Giuseppe Nocentini*

Una meta-analisi del 2009 ha comparato la sicurezza e l'efficacia degli antipsicotici di vecchia e nuova generazione (atipici), concludendo che gli antipsicotici atipici differivano tra loro per molte proprietà. Dunque gli antipsicotici atipici non possono essere considerati una classe omogenea e devono essere effettuati studi dettagliati su ciascun farmaco.

Nel 2006 è stato autorizzato l'utilizzo degli antipsicotici atipici nei bambini.

In questo studio è stata valutata la presenza di effetti avversi gravi nel registro FAERS (Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System) in bambini che hanno assunto antipsicotici di seconda generazione (atipici) o un antipsicotico di prima generazione (aloperidolo).

Lo studio è stato condotto su eventi avversi estratti dal database FAERS, relativamente al periodo compreso tra l'ultimo trimestre del 1997 e il terzo trimestre 2011. Prima di interpretare i dati, questi sono stati sottoposti a pre-processamento. Prima di tutto sono stati eliminati i duplicati (25% circa del database), poi i nomi dei farmaci sono stati riportati con il nome generico del farmaco e sono stati eliminati eventi avversi non correlati all'uso di farmaci o correlati all'utilizzo generico di una classe di farmaci. Infine sono stati considerati solo i report che riguardavano bambini dell'età compresa tra i 0 e gli 11 anni. Con questo pre-trattamento il numero di eventi avversi è stato portato da circa 5 milioni a 94635.

Gli eventi avversi considerati sono stati 4: la sindrome maligna da neurolettici, il prolungamento dell'intervallo QT, la leucopenia e i tentativi di suicidio.

Una volta che sono stati raccolti gli eventi avversi, la questione cruciale è stata quella di valutare se gli eventi avversi potessero essere correlati al farmaco (eventi avversi segnali). Per fare questo, un certo numero di algoritmi è stato messo a punto nel corso degli anni. Tutti questi algoritmi definiscono come eventi avversi segnale quegli eventi avversi riportati con una frequenza superiore rispetto a quella attesa. Gli algoritmi utilizzati in questo studio sono stati 4: il "proportional reporting ratio" (PRR) usato all'agenzia regolatoria inglese, il "reporting odds ratio" (ROR) in uso nel centro di farmacovigilanza olandese, il criterio "information component" (IC) usato dalla Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) e l'"empirical Bayes geometric mean" (EBGM), uno dei metodi utilizzati dalla FDA. IC e EBGM usano il ragionamento Bayesiano, mentre PRR e ROR valutano quanto la frequenza si avvicini all'inferenza statistica.

Se un evento avverso è stato considerato segnale da uno dei 4 metodi, allora gli autori hanno definito questo un evento avverso segnale per un dato farmaco.

Il numero totale di eventi avversi riportati in associazione all'utilizzo di un farmaco è stato uguale, rispettivamente: a 1600 per aloperidolo, 2802 per olanzapina, 2440 per quetiapina, 519 per clozapina, 623 per ziprasidone, 5219 per risperidone e 2553 per aripiprazolo.

La sindrome maligna da neurolettici è risultata essere un evento avverso segnale per tutti gli antipsicotici considerati, tranne ziprasidone e clozapina. Il punteggio di associazione tra antipsicotico e questo effetto avverso è stato più alto per aloperidolo a aripiprazolo. La sindrome maligna da neurolettici è risultata correlata all'assunzione di olanzapina solo in 2 dei 4 test usati e, comunque, con un punteggio 5 volte più basso rispetto a quello dell'aloperidolo.

Il prolungamento dell'intervallo QT è risultato essere un evento avverso segnale solo per ziprasidone e risperidone. Il punteggio è risultato molto più alto per lo ziprasidone e il risperidone è risultato associato a questo evento avverso solo in 1 dei 4 test.

La leucopenia è risultata essere un evento avverso segnale per quetiapina, clozapina e risperidone, ma un punteggio di associazione tra farmaco e leucopenia è stato circa 3 volte più alto per la clozapina rispetto alla quetiapina. Il rischio di leucopenia da clozapina è appena inferiore al rischio di sindrome maligna da neurolettici da aloperidolo e aripiprazolo. La leucopenia è risultata correlata all'assunzione di risperidone, solo in 1 dei 4 test usati.

Il tentato suicidio è risultato essere un evento avverso segnale (meno rilevante dal punto di vista quantitativo) per tutti gli antipsicotici considerati, tranne ziprasidone e clozapina. Il punteggio più alto di associazione tra tentato suicidio e assunzione del farmaco è stato quello dell'olanzapina seguita da aloperidolo e risperidone.

L'associazione tra sindrome maligna da neurolettici, un effetto avverso potenzialmente mortale, e antipsicotici atipici non è stata studiata in dettaglio nei bambini. La patogenesi della sindrome maligna da neurolettici è sconosciuta anche se è stato ipotizzato che derivi dal blocco dei recettori D2. L'aloperidolo a l'aripiprazolo sono risultati quelli con più alto punteggio di associazione e, dunque, potrebbe non essere un caso che sono gli antipsicotici con maggiore affinità per i recettore D2 tra quelli considerati.

Il prolungamento dell'intervallo QT dipende dal blocco dei canali del potassio denominati "delayed rectifier" e può causare morte improvvisa. Il prolungamento dell'intervallo QT è stato associato all'uso di ziprasidone. Questo studio suggerisce che il rischio è presente anche nei bambini ed è associato non solo all'utilizzo di ziprasidone ma anche di risperidone.

E' nota l'associazione tra clozapina e leucopenia, rischio tale da raccomandare l'utilizzo di clozapina solo per i casi resistenti agli altri farmaci. Uno studio ha riportato la presenza del rischio di leucopenia anche per il risperidone. Questo studio suggerisce che c'è un aumentato rischio di leucopenia non solo nei bambini trattati con clozapina e risperidone, ma anche in quelli trattati con quetiapina.

L'incidenza di tentato suicidio è più alta in individui con schizofrenia che nella popolazione generale. Studi precedenti hanno suggerito che il rischio di suicidio differisce tra pazienti che assumono antipsicotici diversi. D'altra parte è stato dimostrato che la compliance al trattamento con antipsicotici diminuisce il rischio di suicidio. Dunque, è possibile che il tentato suicidio in soggetti che assumono antipsicotici sia superiore in assenza di efficacia dell'antipsicotico. D'altra parte, un evento avverso è definito come un accadimento non desiderato in un paziente a cui è somministrato un farmaco, il quale non ha necessariamente un nesso causale coll'evento stesso. Quindi, in questo studio, è stato considerato come evento avverso il tentato suicidio in paziente trattato con un antipsicotico anche se questo evento avverso deriva più probabilmente da una minore efficacia del trattamento. Nessun paziente presente nel database e trattato con clozapina ha tentato il suicidio, suggerendo che la clozapina non espone al rischio di suicidio. Uno studio ha suggerito che la clozapina è più efficace degli altri antipsicotici nel ridurre la frequenza dei tentati suicidi.

In conclusione, l'analisi del database FAERS suggerisce l'esistenza di notevoli differenze tra gli effetti avversi potenzialmente mortali determinati dai diversi antipsicotici e raccomanda la raccolta di ulteriori dati per migliorare la qualità del trattamento.

**Conflitti di interesse:** Gli autori dichiarano di non avere potenziali conflitti d'interesse.

**Parole chiave:** anti-psicotici, FAERS, eventi avversi seri

**Riferimenti bibliografici**

Kimura G et al. Antipsychotics-Associated Serious Adverse Events in Children: An Analysis of the FAERS Database. 2015; 12(2): 135-140. doi: 10.7150/ijms.10453

**Utilizzare banche dati per monitorare sicurezza ed efficacia dei biosimilari e dei corrispondenti prodotti innovatori**

A cura della Dott.ssa Francesca Groppa

Il *Biologics Price Competition and Innovation Act*, introdotto come parte dell'*Affordable Care Act*\*, ha portato l'FDA a creare una procedura abbreviata per l'approvazione di prodotti biologici che hanno mostrato di essere biosimilari o intercambiabili con un farmaco innovatore o di riferimento già approvato. Gli studi condotti sui biosimilari dovranno dimostrare che sono comparabili con il prodotto innovatore per quanto riguarda le proprietà chimico-fisiche, farmacocinetiche, farmacodinamiche, biologiche e cliniche.

Tuttavia i biosimilari, a causa del loro processo produttivo, non sono identici al composto di riferimento e, come per tutti i nuovi farmaci, gli studi *premarketing* sono in grado di fornire solo limitate evidenze della loro sicurezza ed efficacia nella pratica clinica.

Lo scopo era determinare la fattibilità dello sviluppo di una rete di ricerca diffusa che utilizzi i dati dei piani assicurativi e dei sistemi sanitari per identificare precocemente i segnali di sicurezza ed efficacia dei biosimilari approvati dall'FDA, e sia in grado di rispondere a importanti quesiti sull'ottimizzazione della spesa farmaceutica.

Nel novembre del 2013, l'*Academy of Managed Care Pharmacy* (AMCP) statunitense ha convocato un'unità operativa multidisciplinare costituita da 21 membri, la *Task Force on Biosimilar Collective Intelligence System*. Gli obiettivi erano progettare un sistema per monitorare efficacia e sicurezza dei biosimilari approvati dall'FDA, confrontandoli con il farmaco innovatore, utilizzando tecnologie, fonti di dati e metodi di ricerca osservazionale disponibili, ed esplorare i passi successivi alla sua pianificazione.

I farmaci biotecnologici sono caratterizzati da difficoltà di immagazzinamento e distribuzione, processi produttivi biologici, necessità di un più attento monitoraggio del paziente e costi relativamente elevati. La spesa per questi farmaci negli USA è in rapida ascesa (+18.4% annuo), alimentata dall'elevato numero di agenti biologici in via di sviluppo (soprattutto oncologici) e in corso di approvazione da parte dell'FDA. L'introduzione dei biosimilari potrebbe aiutare a ridurre l'impatto di questi farmaci sulla spesa sanitaria, ma bisogna considerare i costi dei potenziali eventi avversi risultanti dal loro utilizzo. Infatti, i profili di sicurezza dei prodotti innovatori nascono dalla somma dell'esperienza acquisita nel corso di anni di utilizzo e nei *trial* clinici, compreso l'uso off-label, ma i biosimilari, non essendo copie esatte, potrebbero associarsi anche ad eventi avversi mai osservati. Per questo si rende necessario uno stretto monitoraggio, mirato a identificare e minimizzare gli effetti clinici ed economici negativi. Un sistema di monitoraggio può raccogliere e analizzare ininterrottamente nuovi dati sull'innovatore e sul biosimilare, alla ricerca di potenziali segnali di sicurezza, utilizzando i sistemi di codificazione e le infrastrutture di *information technology*\*\* disponibili. Per la maggior parte, i sistemi di farmacovigilanza sono passivi, e la costituzione di un sistema attivo efficiente ed affidabile potrebbe apportare benefici ai pazienti, agli operatori sanitari, alle aziende farmaceutiche, alle autorità federali, e al sistema sanitario in generale.

I farmaci biologici sono spesso usati per il trattamento di malattie rare in piccole popolazioni di pazienti. Quindi, per raccogliere segnali di sicurezza significativi associati al loro utilizzo, il sistema di sorveglianza deve fare affidamento su un'ampia rete sanitaria, possibilmente multisito, per individuare outcome rari e determinarne l'effettiva associazione con l'utilizzo dei prodotti biologici. Il modello da seguire sembra essere quello di "rete di ricerca diffusa", che implica la gestione, il coordinamento e l'integrazione di dati clinici e amministrativi provenienti da varie località geografiche, diversi tipi di organizzazione, rami di attività, e sistemi di *information technology*. In questo contesto, il ruolo di un centro di coordinamento è critico sia per l'analisi dei dati che per la gestione dei vari componenti della rete. Gli autori portano

l'esempio del programma Mini-Sentinel, introdotto nel 2009, che permette all'FDA di fare rapide interrogazioni e valutazioni relative alla sorveglianza della sicurezza dei prodotti medici. Esistono tre tipi di approccio alla sorveglianza attiva degli eventi avversi: 1) lo studio epidemiologico di un segnale di sicurezza esistente, dopo un certo lasso di tempo o una specifica esposizione; 2) l'analisi sequenziale di dati cumulativi, basata su un potenziale segnale di sicurezza osservato con lo stesso prodotto o uno simile; 3) l'estrazione di potenziali segnali di sicurezza (non specificati) a partire da una grande quantità di dati. Il monitoraggio dei segnali associati all'utilizzo di biosimilari si basa sull'analisi sequenziale di dati cumulativi, che inizia dalla revisione dei dati disponibili sull'innovatore e sul biosimilare. Nel corso del tempo si aggiungono al database altre informazioni derivate dall'osservazione. I dati sono estratti, manipolati, riassunti, e analizzati in continuo, mano a mano che si accumulano le informazioni. Questa forma di sorveglianza richiede specifiche metodologie di analisi dei dati, e gli stessi dati sono soggetti a ripetute analisi statistiche. Inoltre nella raccolta e nell'analisi dei dati devono essere utilizzati degli aggiustamenti che includono: la determinazione della modalità d'uso del farmaco (nuova terapia, trattamento cronico o intermittente); l'adeguamento delle misclassificazioni di esposizione (non aderenza, precedente uso del farmaco, uso concomitante di altri farmaci); la valutazione dell'effetto delle comorbidità sugli outcome. Infine, una volta identificato un segnale è necessario indagare sulla causalità per dimostrare che il farmaco è responsabile di quell'outcome.

La conclusione cui è giunta l'unità operativa è che i consorzi esistenti non pubblicano quantità sufficienti di informazioni e il tempo tra la valutazione dei dati e la pubblicazione può essere troppo lungo. La probabilità che un medico riporti un evento avverso a farmaci è relativamente bassa, a meno che non si tratti di un evento mortale o che mette in pericolo la vita del paziente. Questo può dipendere dal dubbio che l'outcome sia stato causato dal farmaco, o dalla mancanza di adeguati sistemi di segnalazione. C'è quindi la necessità di avere a disposizione fonti di informazione più complete, e gli sforzi devono essere orientati a questo, ponendo particolare attenzione all'accurata identificazione dei prodotti (tramite il sistema di codificazione) e ai risultati di laboratorio. Le considerazioni fatte sono quindi a favore di un approccio ibrido, in cui a partire dalle informazioni esistenti nella rete di ricerca diffusa possono essere aggiunti dati da altre fonti.

Il prossimo passo nel processo sarà quello di nominare un comitato consultivo per affrontare una serie di questioni, dando priorità a quelle relative alla *governance*<sup>#</sup>.

L'unità operativa dell'Academy of Managed Care Pharmacy è giunta alla conclusione che per il monitoraggio di efficacia e sicurezza dei farmaci biosimilari e dei loro prodotti innovatori, è necessario un sistema di sorveglianza ibrido, basato su una rete di ricerca diffusa strutturalmente simile a quelle esistenti, ma con l'utilizzo di fonti aggiuntive di dati. Il monitoraggio deve essere a lungo termine e coinvolgere una popolazione molto più ampia di quella valutata negli studi di fase 2 o 3. Il passo successivo per lo sviluppo del sistema, sarà la convocazione di un comitato consultivo per affrontare i problemi relativi alla *governance*.

**Parole chiave:** biosimilari; innovatori; sicurezza; efficacia.

**Conflitti d'interesse:** l'unità operativa dell'AMPC per la pianificazione del Biosimilar Collective Intelligence System è stata supportata da Actavis, Inc., Amgen, Armada Boehringer-Ingelheim, e dalla Specialty Pharmacy Association of America.

#### **Riferimento Bibliografico**

AMCP Task Force on Biosimilar Collective Intelligence Systems. Utilizing Data Consortia to Monitor Safety and Effectiveness of Biosimilars and Their Innovator Products. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy* 2015; 21(1): 23-34.

#### **Note**

**\*Affordable Care Act:** Legge sulla sanità sostenibile, rappresenta la più importante riforma normativa del sistema sanitario statunitense dall'introduzione di Medicare e Medicaid nel 1965. L'ACA prevede una serie di meccanismi tra cui obblighi, sussidi e detrazioni fiscali per datori di lavoro e singoli, volti ad aumentare il tasso di copertura assicurativa della popolazione.

**\*\*Information technology:** insieme dei metodi e delle tecnologie per la trasmissione, ricezione ed elaborazione di informazioni.



**\*Governance:** insieme dei principi, dei modi, delle procedure per la gestione e il governo di società, enti, istituzioni, o fenomeni complessi, dalle rilevanti ricadute sociali.

### **Effetti dell'integrazione con acidi grassi omega-3 sul rilascio di mediatori "pro-resolving" da cellule mononucleate circolanti: lo studio OmegAD**

A cura della Prof.ssa Angela Ianaro

Molte patologie cerebrali mostrano segni di infiammazione, inclusa la malattia di Alzheimer (AD), la forma più comune di demenza. Studi post-mortem hanno dimostrato un aumento dei livelli di citochine pro-infiammatorie nel cervello di malati di AD, in particolare intorno alle placche amiloidi, ed ulteriore supporto a tale ipotesi è fornito dall'analisi di campioni clinici di pazienti con AD che presentano elevati livelli di marcatori pro-infiammatori nel fluido cerebrospinale e nel plasma/siero. Studi epidemiologici hanno dimostrato che un uso prolungato di farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) riduce la prevalenza di AD. Tuttavia, trials clinici prospettici basati sull'uso di FANS non hanno mostrato una riduzione del declino cognitivo nei malati di Alzheimer. L'utilizzo di acidi grassi polinsaturi (PUFA), in particolare degli acidi grassi omega-3 (n-3 FA) quali l'acido docosaesanoico (DHA) e l'acido eicosapentanoico (EPA), ha mostrato effetti benefici nella regolazione dell'infiammazione.

Recentemente, il concetto di risoluzione dell'infiammazione è stato rivisitato grazie alla scoperta di mediatori risolutivi definiti "pro-resolving mediators" (SPMs). Gli SPMs sono mediatori lipidici (LM) derivati dai PUFA, che svolgono un ruolo chiave nel processo di risoluzione dell'infiammazione, in cui il tessuto è rigenerato dalla rimozione dei detriti cellulari e molecolari. Pertanto, appare probabile che molti degli effetti benefici dei PUFA dipendano dalla formazione di SPMs. Gli SPMs includono le lipossine (LX) derivate dall'acido arachidonico (AA), la serie delle resolvine D (RvD) derivate dal DHA, le neuroprotettine (NPDs) e maresine (MaRs), e la serie delle resolvine E (RvE) derivate dall'EPA.

Studi recenti hanno indicato che nell'AD c'è un difetto nella risoluzione dell'infiammazione. In modelli murini transgenici di AD è stato dimostrato che il trattamento con la lipossina A4 (LXA4), un SPM, è in grado di recuperare la perdita sinaptica e di ridurre patologie simil-AD. Questi studi hanno suggerito che la stimolazione della risoluzione dell'infiammazione con SPMs rappresenti una potenziale nuova strategia per la terapia della AD.

Lo scopo dello studio è stato quello di valutare se la somministrazione per os di DHA e EPA per 6 mesi in pazienti con malattia di Alzheimer modificasse la produzione di SPMs da cellule mononucleate di sangue periferico esposte a  $\beta$ -amyloid40 e se ci fosse un legame tra gli effetti del trattamento sulle capacità cognitive e su altri bio-marcatori correlati.

Lo studio OmegAD, prospettico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo è stato condotto su 204 pazienti con AD e 174 hanno completato lo studio. I pazienti assumevano per os n-3 FA, in particolare 1.7 g di DHA e 0.6 g di EPA (EPAX1050TG; Pronova Biocare A/S, Lysaker, Norway) al giorno, mentre i pazienti del gruppo placebo assumevano quotidianamente 1 g di olio di mais a cui erano aggiunti 0.6 g di acido linoleico. Tutti i pazienti ricevevano un uguale supplemento di vitamina E che era aggiunto alle capsule di EPAX1050TG ed al placebo. L'outcome primario dello studio, che è stato precedentemente pubblicato (19), consisteva nella misura delle capacità cognitive con il test di valutazione dello stato mentale (MMSE) e della porzione cognitiva dell'Alzheimer Disease Assessment Scale. L'outcome secondario era la funzionalità globale come valutato dal Clinical Dementia Rating Scale; la sicurezza e la tollerabilità dell'integrazione di acidi grassi omega-3 e la misurazione della pressione sanguigna (19).

In questo studio erano coinvolti in totale 17 pazienti e 15 concludevano lo studio, 8 soggetti (media  $\pm$  SD di età = 72.5  $\pm$  8.2 anni, 3 donne) ricevevano integrazione con n-3 FA e 7 soggetti (media  $\pm$  SD di età = 70.4  $\pm$  6.6 anni, 2 donne) ricevevano placebo. Il sangue venoso periferico era prelevato prima e 6 mesi dopo il trattamento. Prima del trattamento non c'era differenza tra i due gruppi in merito all'età, genere, alla valutazione cognitiva mediante MMSE, ai livelli plasmatici di AA, DHA ed EPA, al peso corporeo e assunzione di aspirina. Non c'era variazione nella conta cellulare di neutrofili, monociti e linfociti dopo 6 mesi di trattamento. Lo

studio era approvato dal Southern Ethical committee al Karolinska Institutet. Tutte le analisi statistiche erano eseguite utilizzando il software SPSS. Le analisi tra i due gruppi erano eseguite con il Mann-Whitney U test. Il Wilcoxon rank test era applicato per l'analisi dipendente da campioni appaiati. L'analisi di correlazione era eseguita con il test non-parametrico Spearman's rho test. Un valore di  $p < 0.05$  era considerato statisticamente significativo.

I risultati ottenuti sono così schematizzati:

#### **Mini-mental statement examination (MMSE)**

Il punteggio MMSE pre-trial nel gruppo n-3 FA era di  $26.0 \pm 2.9$  (media  $\pm$  SD) mentre quello del placebo era  $24.4 \pm 1.9$  ( $p > 0.05$  tra i due gruppi). Si osservava una diminuzione di 3.1 (= media) nel punteggio MMSE nel gruppo placebo dopo 6 mesi paragonato ai punteggi pre-trial, laddove non si osservavano variazioni nel gruppo n-3 FA.

#### **Plasma FAs**

Dopo 6 mesi di trattamento, nel gruppo n-3 FA si osservavano livelli plasmatici significativamente più bassi di AA e più alti di DHA ed EPA paragonati ai valori basali prima del trattamento. I valori plasmatici di AA diminuivano di 0.5 unità percentuali, mentre quelli di EPA e DHA aumentavano di 2.4 e 3.5 unità percentuali rispettivamente. Il rapporto tra le variazioni in EPA e DHA era  $2.4\%:3.5\%=0.69:1$  nel plasma, significativamente maggiore che quello EPA:DHA ( $0.6 \text{ g}:1.7 \text{ g}=0.35:1$ ) nella preparazione integrativa (EPAX). Non si osservavano variazioni nei livelli plasmatici di AA, DHA o EPA dopo 6 mesi dall'inizio del trial nel gruppo placebo.

#### **Mediatori lipidici (LM) rilasciati dai PBMC**

Dopo esposizione a  $\beta$ -amyloid<sub>40</sub>, il rilascio di LXA4 e resolvina D1 (RvD1) da PBMC era ridotto nel gruppo placebo rispetto al valore basale dopo 6 mesi dall'inizio dello studio, mentre nel gruppo n-3 FA i livelli rimanevano sostanzialmente inalterati. I livelli di LTB4 nel surnatante dei PBMC non mostravano differenze tra i due gruppi 6 mesi dopo il trattamento rispetto ai valori basali.

#### **LXA4/LTB4 ratio**

In seguito ad esposizione dei PBMC a  $\beta$ -amyloid<sub>40</sub>, il rapporto LXA4/LTB4 nel gruppo placebo era ridotto del 13% (media) rispetto al valore basale, ma era simile al rapporto osservato nel gruppo n-3FA prima del trattamento.

In conclusione, l'analisi del mezzo di coltura dei PBMCs incubati con  $\beta$ -amyloid<sub>40</sub> mostrava livelli immutati della LXA4 e di RvD1 nel gruppo n-3 FA, mentre si osservava una diminuzione nel gruppo che riceveva placebo.

#### **Analisi di correlazione**

Veniva eseguita un'analisi di correlazione al fine di correlare le variazioni tra i livelli di SPMs da PBMC esposti a  $\beta$ -amyloid<sub>40</sub> prima e dopo 6 mesi di trattamento con n-3 FA o placebo, con le variazioni nei punteggi MMSE, ed i livelli plasmatici di FA e transtiretina. Non si osservava correlazione tra i cambiamenti nei livelli di SPMs ed i punteggi MMSE, nè tra i livelli plasmatici di AA, DHA e EPA. Si osservava una correlazione positiva (Spearman's rho test,  $r=0.735$ ,  $p < 0.01$ ) tra le variazioni nei livelli plasmatici di LXA4 e transtiretina.

In conclusione l'integrazione con n-3 PUFA per 6 mesi previene la riduzione nei livelli di SPMs rilasciati dai PBMC di malati di Alzheimer, che era associata a cambiamenti nelle funzioni cognitive.

Questo studio rappresenta il primo ampio trial clinic prospettico randomizzato che dimostra come l'integrazione con DHA ad EPA in pazienti con AD potrebbe ridurre il declino cognitivo in pazienti con AD lieve.

Lo studio è stato finanziato da: Pronova Biocare A/S; the Swedish Research Council, grants 72VX-14308 and 71X-05991; Chinese Scholarship Council; Stockholm County Council; Swedish Alzheimer Foundation; Gun och Bertil Stohnes Stiftelse; Stiftelsen för Gamla tjänarinnor.

**Efficacia a 3 anni, sopravvivenza globale e sicurezza di una terapia con ruxolitinib in pazienti con mielofibrosi dallo studio COMFORT-I***A cura della Dott.ssa Tiziana Sinagra*

La mielofibrosi (MF) è una neoplasia mieloproliferativa cromosoma philadelphia-negativa (MPN) che può presentarsi come mielofibrosi primaria (PMF) o svilupparsi dalla progressione della policitemia vera (PV) o della trombocitemia essenziale (TE). Le caratteristiche cliniche della MF sono splenomegalia, citopenia, e sintomi debilitanti associati ad uno stato di ipercatabolismo e infiammazione sistemica. La disregolazione della trasduzione del segnale della Janus chinasi (JAK) e dell'attivatore della trascrizione (STAT) è fondamentale nella patogenesi della MF. Circa il 65% dei pazienti con PMF è portatore di una mutazione di JAK2V617F e il 5-10% presenta mutazioni del gene del recettore della trombopoietina (MPL). Nonostante la gamma di mutazioni, il ruolo centrale della via di JAK/STAT in MPN ha fornito il razionale per lo sviluppo di terapie mirate in grado di inibire il segnale di JAK/STAT. L'inibitore orale di JAK1 e JAK2, ruxolitinib è stato valutato in due studi clinici di fase III in pazienti con un rischio intermedio-2 o alto di PMF (secondo l'*International Prognostic Scoring System\**) o di MF post-PV o post-TE (secondo i criteri dell'Organizzazione Mondiale della Sanità del 2008\*\*): lo studio COMFORT-I (randomizzato, doppio-cieco) e lo studio COMFORT-II (randomizzato, in aperto) hanno confrontato gli effetti di ruxolitinib con placebo o con la migliore terapia disponibile (BAT), rispettivamente e hanno dimostrato che il trattamento con ruxolitinib ha ridotto significativamente la splenomegalia e ha fornito miglioramenti marcati dei sintomi MF-legati e della qualità della vita (QOL), rispetto ai controlli, a prescindere dallo status di portatore della mutazione JAK2V617F. L'effetto di inibizione di JAK2 sulla ematopoiesi ha causato lo sviluppo di anemia e trombocitopenia dose-dipendente, soprattutto nelle prime 8-12 settimane di trattamento, ma sono state generalmente gestibili con una riduzione della dose e/o con trasfusioni di sangue. Inoltre, il follow-up a lungo termine ha dimostrato che il trattamento con ruxolitinib può essere associato ad un aumento della sopravvivenza globale, nonostante il disegno in crossover di questi studi.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di fornire un aggiornamento sull'efficacia, la sopravvivenza globale, e la sicurezza di ruxolitinib in pazienti arruolati nello studio COMFORT-I in cui è stato seguito un follow-up mediano di approssimativamente 3 anni.

Un totale di 309 pazienti con PMF a rischio intermedio-2 o ad alto rischio o con MF post-PV o post-TE e splenomegalia sono stati randomizzati 1:1 a ricevere ruxolitinib o placebo per via orale, due volte al giorno (BID). La dose iniziale di ruxolitinib è stata calcolata sulla base della conta piastrinica: 15 mg BID o 20 mg BID se la conta piastrinica era  $100-200 \times 10^9/L$  o  $>200 \times 10^9/L$ , rispettivamente. Il crossover dal braccio placebo a quello ruxolitinib è stato permesso prima dell'analisi primaria. L'endpoint primario dello studio è stato la proporzione di pazienti che ha raggiunto una riduzione dal basale del volume della milza alla settimana 24, valutata tramite risonanza magnetica o tomografia addominale. Il volume della milza è stato misurato a 12, 24, 36, 48, 60, 72 e poi ogni 24 settimane. La lunghezza palpabile della milza è stata valutata al basale e a ciascuna visita. L'endpoint secondario è stata la sopravvivenza globale ed è stato valutato utilizzando il metodo di Kaplan-Meier per l'analisi di popolazione intention-to-treat (ITT). Ad un follow-up di 149 settimane (range 19-175 settimane), 77 dei 155 pazienti (49,7%) originariamente randomizzati a ruxolitinib erano ancora in terapia con ruxolitinib. Un totale di 111 dei 154 pazienti originariamente randomizzati al placebo sono passati alla terapia con ruxolitinib e di questi 57 (51,4%) hanno mantenuto una terapia con ruxolitinib. Nei pazienti randomizzati a ruxolitinib, i tassi di interruzione stimati sono stati il 21% ad 1 anno, il 35% alla data 2 e il 51% alla data 3. I motivi per la sospensione sono stati: progressione della malattia (23,1%), eventi avversi (19,2%), morte (19,2%), e ritiro del consenso (15,4%). L'esposizione media al ruxolitinib è stata di 145 settimane per i pazienti originariamente a ruxolitinib la cui dose media è rimasta stabile dopo gli aggiustamenti iniziali della dose nelle prime 8-12 settimane. Per i pazienti randomizzati a placebo, l'esposizione media al placebo è stata di 37 settimane. Per i pazienti che sono passati a ruxolitinib il tempo mediano di crossover è stato di 41 settimane. L'esposizione media a ruxolitinib per i pazienti in crossover è stata >alle 105 settimane, che, al momento di questa analisi, era quasi tre volte di più della loro esposizione al placebo. La percentuale media di cambiamenti rispetto al basale

nel volume della milza è stata -31,6% alla settimana 24 (mediana -33,0%) e -34,1% alla settimana 144 (mediana -38,4%). La percentuale media di cambiamenti rispetto al basale nella lunghezza della milza alla palpazione è stata -43,4% alla settimana 24 (media -41,2%) e -49,4% alla settimana 144 (mediana -50,0%). La valutazione della milza in risposta al trattamento è stata effettuata sulla base dei criteri di consenso dell'*International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT)*<sup>#</sup> e dell'*European LeukemiaNet (ELN)*<sup>##</sup>, che hanno dimostrato una risposta della milza nel 31,6% dei pazienti trattati con ruxolitinib rispetto al 2,0% dei pazienti con placebo alla settimana 24. Alla settimana 144, la risposta della milza è stata raggiunta nel 24,5% dei pazienti randomizzati a ruxolitinib. 50% dei pazienti (91/155) randomizzati a ruxolitinib ha ottenuto una riduzione  $\geq 35\%$  del volume della milza in qualsiasi momento del follow-up. In questa analisi, la probabilità di mantenere una riduzione del volume della milza  $\geq 35\%$  per almeno 132 settimane è stata 0,53. Nel corso del follow-up, oltre l'80% dei pazienti che ha raggiunto una riduzione  $\geq 35\%$  del volume della milza ha mantenuto una riduzione di almeno il 10%, il che ha dimostrato che tale riduzione poteva essere associata a miglioramenti significativi in QOL e nei sintomi MF-correlati. Al momento di questa analisi, ci sono stati 42 decessi tra i pazienti randomizzati a ruxolitinib e 54 tra quelli randomizzati a placebo. Con un follow-up di 149,1 e 149,3 settimane per ruxolitinib e placebo, rispettivamente, l'hazard ratio per la sopravvivenza globale ha favorito pazienti randomizzati a ruxolitinib rispetto a quelli placebo (hazard ratio 0,69 [95% CI: 0,46-1,03]; P = 0,067). Anche se il rapporto del rischio ha continuato a favorire ruxolitinib, il P-value non ha raggiunto la significatività nominale (P=0,05). Sono state, pertanto, condotte delle analisi esplorative per valutare il potenziale impatto di un crossover e di una esposizione sostanzialmente più lunga a ruxolitinib rispetto al placebo che hanno consentito una stima di hazard ratio di 0,36 (95% CI: 0,204-1,035). Il rischio di morte nei pazienti randomizzati a placebo è stato inizialmente più alto che in quelli randomizzati a ruxolitinib; tale rischio è poi diminuito nel corso del tempo, in corrispondenza di un incremento della percentuale di pazienti passati a ruxolitinib. Come previsto, dato il ruolo di JAK2 nella cascata del segnale della eritropoietina e della trombopoietina, anemia e trombocitemia sono stati i più comuni eventi avversi osservati nei pazienti trattati con ruxolitinib. L'incidenza di una nuova insorgenza o di un peggioramento di grado 3 o 4 della anemia e della trombocitopenia è stata più alta nei primi 6 mesi di terapia e si è ridotta durante il trattamento a lungo termine con ruxolitinib. I livelli medi di emoglobina e della conta piastrinica nei pazienti trattati con ruxolitinib, sono diminuiti nelle prime 8-12 settimane. Dall'ultima analisi riportata in un follow-up medio di 102 settimane, nessun ulteriore paziente ha interrotto lo studio per il riscontro di anemia o trombocitopenia. Gli eventi avversi non ematologici più comuni che si sono verificati più frequentemente con ruxolitinib rispetto al placebo sono stati: ecchimosi (18,7%), vertigini (14,8%) e cefalea (14,8%). Quando aggiustata per l'esposizione al ruxolitinib, l'incidenza di questi eventi avversi e di altri eventi non ematologici è diminuita nella terapia a lungo termine, così come i tassi di eventi avversi di grado  $\geq 3$ . Infezioni del tratto urinario (UTI) e herpes zoster si sono verificate in pazienti che hanno ricevuto ruxolitinib, tuttavia, nessun aumento di incidenza è stato osservato in pazienti che hanno praticato tale terapia a lungo termine. Sono stati riportati 4 nuovi casi di leucemia mieloide acuta (AML), 2 in pazienti originariamente randomizzati a ruxolitinib, 2 in pazienti originariamente randomizzati a placebo, che hanno sviluppato AML dopo crossover a ruxolitinib. Il tasso di trasformazione leucemica per persona-anno per l'esposizione a ruxolitinib è stato 0,0121/persona-anno e 0,0233/persona-anno in pazienti originariamente randomizzati a ruxolitinib o placebo, rispettivamente.

In conclusione, le analisi a lungo termine dagli studi COMFORT-I e COMFORT-II continuano a supportare l'efficacia e la sicurezza di ruxolitinib e a fornire prove a sostegno di una capacità significativa di ruxolitinib di migliorare la sopravvivenza globale nei pazienti con MF, ed eventualmente di modificare il decorso della malattia.

**Parole chiave:** ruxolitinib, mielofibrosi, sopravvivenza globale, splenomegalia.

**Conflitti di interesse:** lo studio COMFORT-I è stato supportato da Incyte Corporation.

**Riferimenti bibliografici:** Verstovsek S et Al. Three-year efficacy, overall survival, and safety of ruxolitinib therapy in patients with myelofibrosis from the COMFORT-I study. Haematologica. 2015 Jan 23. pii: haematol.2014.115840.

*\*International Prognostic Scoring System (IPSS): score prognostico attualmente in uso, elaborato nel 2008 da un gruppo di studio internazionale, permette di stimare la sopravvivenza dal momento della diagnosi di malattia e si basa su cinque diversi parametri di rischio: età alla diagnosi superiore a 65 anni, emoglobina inferiore a 10 g/dl, leucociti superiori a 25.000/ $\mu$ l, presenza di sintomi sistemici, e percentuale di blasti nel sangue periferico pari o superiore all'1%. Ad ogni fattore è attribuito un punto e, a seconda del numero di fattori presenti, è possibile suddividere i pazienti in quattro diversi gruppi di rischio: basso rischio (0 fattori prognostici negativi) con sopravvivenza mediana di 135 mesi, rischio intermedio-1 (1 fattore) con sopravvivenza mediana di 95 mesi, rischio intermedio-2 (2 fattori) con sopravvivenza mediana di 48 mesi, alto rischio (almeno 3 fattori) con sopravvivenza mediana di 27 mesi.*

*\*\*Criteri dell'Organizzazione Mondiale della Sanità del 2008 per la diagnosi di MF primaria: comprendono valutazioni cliniche, morfologiche, genetiche e molecolari. Per la diagnosi è necessaria la presenza di tre criteri maggiori (1. proliferazione megacariocitaria con atipie, cluster densi e fibrosi reticolinica; in assenza di fibrosi le anomalie megacariocitarie devono essere accompagnate da aumento della cellularità midollare, proliferazione granulocitaria e riduzione dell'eritropoiesi; 2. Proliferazione megacariocitaria con atipie, cluster densi e fibrosi reticolinica; in assenza di fibrosi le anomalie megacariocitarie devono essere accompagnate da aumento della cellularità midollare, proliferazione granulocitaria e riduzione dell'eritropoiesi; 3. esclusione di leucemia mieloide cronica, policitemia vera, sindromi mielodisplastiche ed altre neoplasie mieloidi; 4. Presenza della mutazione JAK2 o altro marcatore clonale; se assenti esclusione delle forme di fibrosi midollare reattiva) e di almeno 2 criteri minori (1. screezio leucoeritroblastico; 2. aumento della latticodeidrogenasi sierica; 3. anemia; 4. splenomegalia palpabile).*

*\*International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT): per la diagnosi di mielofibrosi post-PV si considerano quali criteri principali precedente diagnosi di PV secondo i criteri WHO e di Fibrosi midollare di grado II-III secondo i criteri europei EUMNET, European Myelofibrosis Network e quali criteri addizionali anemia o non necessità di salasso o chemioterapia, screezio leuco-eritroblastico allo striscio di sangue periferico, splenomegalia con incremento della milza di 5 cm dall'arcata costale o comparsa di splenomegalia, comparsa di almeno 1 sintomo sistemico quali calo ponderale, sudorazioni notturne, febbre. Per la diagnosi di Mielofibrosi post-TE si considerano quali criteri principali precedente diagnosi di TE secondo i criteri WHO e di Fibrosi midollare di grado II-III secondo i criteri europei EUMNET, European Myelofibrosis Network e quali criteri addizionali anemia o riduzione dell'emoglobina di almeno 2 g/dL rispetto al valore riscontrato alla diagnosi di TE, screezio leuco-eritroblastico sullo striscio di sangue periferico, splenomegalia con incremento della milza di 5 cm dall'arcata costale o comparsa di splenomegalia, incremento della latticodeidrogenasi serica, comparsa di almeno 1 sintomo sistemico quali calo ponderale, sudorazioni notturne, febbre.*

*##European LeukemiaNet (ELN): gruppo di ricerca d'eccellenza finanziato dall'Unione Europea che ha pubblicato delle raccomandazioni terapeutiche nel 2006, 2009 e, nuovamente, nel 2013. Queste raccomandazioni sono basate sul parere espresso da 32 esperti di LMC d'Europa, America e Asia, basato, a sua volta, sui dati scientifici disponibili al momento della pubblicazione. Sono indirizzate ai medici che si occupano di LMC, di modo che possano aiutare i pazienti affetti da LMC a ricevere il migliore standard di cura possibile.*

---

---

## 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 (Università di Torino) Dott.ssa Francesca Groppa (Università di Padova) Prof.ssa Angela Ianaro (Università "Federico II" di Napoli) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia) Dott.ssa Tiziana Sinagra (Università di Catania) Dott. Marco Tuccori (Azienda Ospedaliera e Università di Pisa)

---

### **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).

---

### **DISCLAIMER – 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.

---

## RICEZIONE NEWSLETTER

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

---

---