



**Newsletter numero 171 del 15.07.2015**

---

**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

- Digossina e rischio di mortalità in pazienti con fibrillazione atriale: metanalisi
- Farmacovigilanza pediatrica attraverso l'analisi dei dati riportati nel Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FDA-AERS): progetto GRiP
- Efficacia e sicurezza del Certolizumab pegol per il morbo di Chron nella pratica clinica
- Metformina nel cancro del seno - un mistero in evoluzione
- Bevacizumab in combinazione allo schema chemioterapico XELOX come trattamento di prima linea per il carcinoma del colon-retto: studio OBELIX

**Digossina e rischio di mortalità in pazienti con fibrillazione atriale: metanalisi***A cura della Dott.ssa Concetta Rafaniello*

L'utilizzo della digossina in soggetti con fibrillazione atriale (FA) è raccomandato dalle attuali linee guida nonostante non vi siano, ad oggi, forti evidenze cliniche in tal senso. A tal proposito, i risultati dello studio Digitalis Investigation Group (DIG) non hanno evidenziato una correlazione tra digossina e mortalità in pazienti con insufficienza cardiaca; tuttavia, elevati livelli sierici di digossina sembrano aumentare il rischio di mortalità in altre popolazioni. Recenti studi osservazionali, condotti con lo scopo di definire il profilo di sicurezza della digossina in soggetti con FA, hanno generato risultati contrastanti.

In tale contesto, al fine di valutare l'associazione tra l'utilizzo di digossina e rischio di mortalità in soggetti con FA e verificare se questo varia in soggetti affetti o meno da tale patologia è stata condotta una metanalisi di studi osservazionali.

A tale scopo, è stata condotta una ricerca sistematica di Pubmed ed Embase dall'inizio al 29 dicembre 2014 usando le seguenti parole chiave: "digitale" o "digossina" e "fibrillazione atriale" e "mortalità" o "morte". Sono stati esaminati prima gli abstract degli studi selezionati per escludere quelli che chiaramente non rispondevano ai criteri della selezione. Gli studi, di disegno prospettico o retrospettivo, sono stati selezionati in base ai seguenti criteri di inclusione: dovevano avere l'obiettivo di verificare l'associazione tra l'uso di digossina e rischio di mortalità da tutte le cause in soggetti con FA; il follow-up doveva essere di durata  $\geq 1$  anno; dovevano riportare, nell'ambito dell'analisi statistica, la correzione per eventuali fattori di confondimento; dovevano riportare le diverse stime con i relativi intervalli di confidenza (IC), errore standard, o dati sufficienti per poterli calcolare. Due ricercatori in maniera indipendente hanno estratto i dati da ogni studio ed eventuali discrepanze sono state discusse e risolte tramite accordo. Da ogni studio sono stati estratti i seguenti dati: titolo, anno di pubblicazione, durata, fattori di confondimento e metodi per la correzione degli stessi, stime dell'effetto, IC, errore standard o dati per calcolarli. La qualità di ogni singolo studio è stata valutata da due revisori in maniera indipendente tramite l'utilizzo della scala Newcastle-Ottawa (NOS)\*. L'analisi statistica è stata effettuata usando il software Stata 12.0; la significatività statistica è stata fissata ad un valore di  $p < 0,05$ . I bias di pubblicazione sono stati valutati usando il modello di regressione di Egger e mediante funnel plot; l'eterogeneità tra gli studi è stata misurata mediante il Cochrane Q test e l'indice di eterogeneità di Higgins ( $I^2$ ). Nello specifico, per il test Q, l'eterogeneità è stata considerata significativa per valori di  $p < 0,10$ , mentre per  $I^2$  valori  $> 50\%$ . È stato misurato il rischio di morte (hazard ratio - HR) aggregato mediante il metodo ad effetti random (DerSimonian & Laird) che tiene conto dell'eterogeneità tra gli studi. La stima del rischio aggregato è stata effettuata usando il modello di regressione logistica multivariato di Cox per verificare l'associazione tra uso di digossina e rischio di mortalità. Inoltre, poiché gli studi osservazionali sono caratterizzati da uno sbilanciamento intrinseco dei fattori di confondimento sia noti che non, è stata effettuata un'ulteriore analisi di sopravvivenza aggregata sulla base del metodo dell'appaiamento in base al punteggio di propensione che è in grado di bilanciare tutte le caratteristiche misurate al basale tra i diversi gruppi di trattamento. Inoltre, gli autori hanno anche verificato se l'associazione tra digossina e rischio di mortalità fosse correlata all'insufficienza cardiaca. Infine, per verificare la robustezza dei risultati è stata condotta un'analisi di sensibilità ad una via calcolando l'HR medio eliminando uno studio per volta per valutare il peso di ognuno. 11 studi sono stati inclusi nella metanalisi per un totale di 318.191 soggetti, monitorati per 1-4,6 anni. 10 studi hanno riportato l'associazione tra digossina e rischio di mortalità sulla base del modello di regressione di Cox, 5 hanno utilizzato anche il metodo dell'appaiamento in base al punteggio di propensione. In base al NOS la qualità di 6 studi è risultata elevata, per 5 media. Dall'analisi aggregata in base al modello di regressione di Cox è emerso che l'uso della digossina è associato al 21% di aumento del rischio di mortalità (IC 95% 1,12-1,30) con una eterogeneità significativa ( $I^2 = 83,6\%$ ,  $p < 0,001$ ). L'analisi per sottogruppi ha evidenziato che sia per gli studi con disegno prospettico che retrospettivo i risultati riportati erano significativi. Dall'applicazione del metodo dell'appaiamento in base al punteggio di propensione è emerso che l'utilizzo della digossina è correlato ad un aumento del 17% del rischio di mortalità (IC 95% = 1,13 - 1,22) con una eterogeneità non significativa ( $I^2 = 40,0\%$ ,  $p = 0,154$ ).

Dall'analisi condotta per verificare se il rischio di mortalità fosse differente tra pazienti con o senza insufficienza cardiaca è emerso che l'uso della digossina in pazienti con FA e insufficienza cardiaca è associato ad un aumento del 15% (IC 95% 1,12 – 1,17) del rischio di mortalità; nei soggetti senza insufficienza cardiaca tale rischio è risultato aumentato del 18% (IC 95% 1,15 – 1,21). Tra i due gruppi non è emersa una eterogeneità significativa ( $p = 0,125$ ). Nella metanalisi non sono emersi bias di pubblicazione (Egger's test = 0,921).

I risultati della metanalisi hanno evidenziato un aumento del rischio di mortalità associato all'utilizzo della digossina. Ulteriori studi osservazionali saranno utili per migliorare la precisione di tali risultati, ma ancor di più trial clinici per confermare la sicurezza della digossina in soggetti con fibrillazione atriale.

Tra i limiti dello studio figurano: la mancanza dei dati relativi alle concentrazioni sieriche della digossina poiché, come gli stessi autori asseriscono, i risultati della metanalisi suggeriscono che probabilmente il fattore critico che predispone ad un aumentato rischio di mortalità risieda proprio in tali dati farmacocinetici del farmaco oggetto dello studio. Altro limite dello studio è rappresentato dalla mancanza di dati relativi alla funzionalità renale e frazione di eiezione ventricolare, fattori, questi, che di per sé predispongono ad un aumentato rischio di mortalità. Infine, è emersa un'eterogeneità sostanziale tra gli studi selezionati.

**Parole chiave:** digitale, digossina, fibrillazione atriale, mortalità, morte.

**Conflitto di interesse:** Gli autori non hanno conflitto di interesse da dichiarare

**Note:** \*NOS è una scala che valuta i seguenti parametri: selezione della popolazione, confrontabilità ed esiti di uno studio. La NOS assegna un massimo di 4 punti per la selezione della popolazione, 2 per la comparabilità e 3 per l'esposizione o esito. Pertanto, un punteggio totale di 9 indica il più alto livello di qualità, compreso tra 6 e 8 un livello medio, basso quando il punteggio è <6.

**Riferimento bibliografico:** Ouyang AJ, Lv YN, Zhong HL, Wen JH, Wei XH, Peng HW, Zhou J, Liu LL. Meta-analysis of digoxin use and risk of mortality in patients with atrial fibrillation. Am J Cardiol. 2015 Apr 1;115(7):901-6.

### Farmacovigilanza pediatrica attraverso l'analisi dei dati riportati nel Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FDA-AERS): progetto GRiP

A cura della Dott.ssa Francesca Groppa

Le segnalazioni spontanee di eventi avversi a farmaci (individual case safety report, ICSR) rappresentano una pietra miliare della farmacovigilanza, ma le conoscenze sull'utilizzo di tali dati in ambito pediatrico sono limitate. Il Global Research in Paediatrics Network of Excellence (GRiP) è un consorzio finanziato dall'Unione Europea il cui scopo è implementare un'infrastruttura che faciliti lo sviluppo e l'utilizzo della sicurezza di medicinali nei bambini. Una parte importante del progetto GRiP valuta le metodologie attualmente in uso e in via di sviluppo specificamente per gli studi di farmacovigilanza nella popolazione pediatrica. Sono disponibili varie banche dati delle segnalazioni spontanee di eventi avversi, in passato utilizzate prevalentemente dalle autorità regolatorie per monitorare la sicurezza dei farmaci e rilevare i segnali in farmacovigilanza, ma attualmente sempre più disponibili per scopi di ricerca. Tra queste c'è il Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS), che si affida alle segnalazioni spontanee da parte di professionisti sanitari e consumatori, e ai report delle aziende farmaceutiche e rende pubblicamente disponibili i file contenenti i dati grezzi degli ICSR.

La comprensione della struttura e dello scopo di queste banche dati e dei rispettivi punti di forza e limitazioni è essenziale per poterle utilizzare e interpretare correttamente, e costituisce un primo importante passo per la valutazione delle metodologie correnti e in via di sviluppo in ambito di farmacovigilanza pediatrica.

L'obiettivo dello studio era descrivere gli ICSR pediatrici riportati nel FAERS, ponendo particolare attenzione agli eventi occorsi in diverse categorie di età, e dopo un utilizzo a lungo termine del farmaco o con insorgenza ritardata dopo la cessazione del trattamento.

Gli ICSR pediatrici (0-18 anni) riportati nel FAERS per il periodo gennaio 2004 - dicembre 2011 e pubblicamente disponibili, sono stati scaricati dal sito internet dell'FDA e ne sono state studiate le caratteristiche. I file del FAERS contenevano: informazioni demografiche e amministrative dei pazienti; informazioni sui farmaci; gli eventi avversi codificati utilizzando i "termini preferiti" Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)\*; gli outcome dei pazienti per l'evento; le fonti della segnalazione; le date di inizio e fine della terapia; le indicazioni d'uso del farmaco segnalato (diagnosi). Dall'analisi sono stati esclusi i report: riguardanti pazienti adulti (> 18 anni); in cui non era indicata l'età o l'evento; e duplicati (ad es. follow-up). I termini relativi agli eventi segnalati sono stati ricodificati in singole classi sistemiche organiche (SOC) del MedDRA. Nel FAERS i farmaci sono indicati con un nome commerciale valido o una descrizione non strutturata. Per l'analisi, quando possibile (> 90% dei casi), i nomi dei farmaci sono stati ricodificati secondo le classi ATC. Ogni ICSR è stato classificato in base a età del paziente al momento del verificarsi dell'evento, sesso, numero di farmaci e di eventi. I risultati sono stati stratificati per gruppi di età: neonati ( $\leq 27$  giorni), infanti (28 giorni -  $\leq 23$  mesi), bambini (2 -  $\leq 11$  anni), e adolescenti (12 -  $\leq 17$  anni). Il ruolo dei farmaci segnalati era stato fornito: sospetto primario, secondario, concomitante o interagente. I farmaci e gli eventi più frequenti sono stati descritti. Inoltre, gli eventi sono stati stratificati in base agli outcome, in termini di gravità: decesso, che ha messo in pericolo di vita, ospedalizzazione (causata o prolungata), invalidità, anomalie congenite, che ha richiesto un intervento per prevenire alterazioni o danni permanenti, o altro. Sono state descritte le più frequenti combinazioni farmaco-evento in relazione solo ai farmaci sospetti primari e secondari. Per i farmaci per i quali era nota la data di inizio della terapia e la data dell'evento è stato calcolato il tempo al verificarsi dell'evento. Un evento si considerava occorso dopo utilizzo a lungo termine se si verificava a  $\geq 6$  mesi dall'inizio della terapia. Sono stati inoltre studiati gli eventi ritardati. Gli eventi occorsi  $\geq 3$  mesi dopo la cessazione del farmaco sono stati confrontati con quelli verificatisi durante il suo utilizzo.

Nell'analisi sono stati inclusi 106122 ICSR pediatrici. L'età media dei pazienti era 9.1 anni (95% IC, 9.0 - 9.1) e il 54,5% erano maschi. La mediana era di un farmaco (range 1-3) e un evento (range 1-2) per ICSR. Gli outcome in termini di gravità erano: ospedalizzazione 33%; decesso 12%; che ha messo in pericolo di vita 3%; invalidità 3%; anomalie congenite 2%; richiedente intervento per prevenire un'alterazione o un danno permanente 1%; altro 31%; mancante 15%. Il numero di ICSR per anno solare aumentava nel tempo, con una piccola flessione nel 2010. Degli ICSR inclusi nell'analisi, il 10.0% (N=10576) erano diretti, definiti come segnalati spontaneamente da "non-produttori", mentre il 90% era stato presentato dai produttori, tra cui il 64.9% con report accelerato (15 giorni) e il 25.1% con report periodico. Il segnalatore era un medico nel 32.0% dei casi, un consumatore nel 24.9% e un altro professionista sanitario nel 20.0%. La maggior parte dei report originava dagli Stati Uniti (58%), il 7.0% dal Giappone e il 6.6% dal Regno Unito. Il 35% dei farmaci segnalati era stato indicato come sospetto primario, il 21% secondario, e il restante 44% come concomitante o interagente. Le classi di farmaci più frequentemente riportate in tutte le categorie di età erano: neurologici (28.8%), antineoplastici (15.6%) e anti-infettivi (12.1%). In particolare, tra i neurologici, principalmente antiepilettici e analgesici nei bambini più piccoli e farmaci per il trattamento del disturbo da deficit dell'attenzione e iperattività nei più grandi. Gli anti-infettivi erano un gruppo importante nei bambini più piccoli: costituivano il 22% dei farmaci segnalati nei < 27 giorni (antiretrovirali e antibiotici) e il 20% in bambini da 28 giorni a 23 mesi (immunoglobuline specifiche e antibiotici). Nei bambini di età maggiore, erano gli antineoplastici ad assumere un ruolo più importante (17% da 2 a 11 anni e 16% da 12 a 17 anni). Gli eventi segnalati appartenevano più frequentemente alla SOC: "disturbi generali e correlati al sito di somministrazione", es. vomito e piresia (13%); "disturbi del sistema nervoso", es. convulsioni e cefalea (12%); e "disturbi psichiatrici", es. comportamento anomalo e aggressività (11%). Nel gruppo più giovane, "gravidanza, puerperio e condizioni perinatali" (16%) e "disturbi congeniti, familiari e genetici" (11%) coprivano una larga parte degli eventi (es. esposizione al farmaco durante la gravidanza, prematurità, farmaci assunti dalla madre che hanno interessato il feto). La proporzione di "disturbi psichiatrici" aumentava

con l'età dal 5% a  $\leq 27$  giorni di età al 13% tra 12 e 17 anni, così come i "disturbi del sistema nervoso" aumentavano dal 7% a  $\leq 27$  giorni al 12-13% tra 2 e 17 anni. Il numero di associazioni farmaco-evento era complessivamente 548640, e per classi di età: 3274 ( $\leq 27$  giorni), 21356 (28 giorni-23 mesi), 146094 (2-11 anni), 129699 (12-17 anni). È stato possibile calcolare la durata della terapia per 63311 record (26.8%) e 19.7% dei farmaci segnalati. La durata mediana era 10 giorni (range 0-6209). Il giorno dell'inizio della terapia e del verificarsi dell'evento coincidevano nel 28.4% dei record, mentre il tempo al verificarsi dell'evento era 1-7 giorni nel 19.1%, 8-30 giorni nel 14.4%, 31-182 giorni nel 17.8% e  $> 182$  giorni (uso a lungo termine) nel 20.2%. La proporzione dei farmaci usati a lungo termine aumentava con l'età: 7.8% (28 giorni-23 mesi); 22.0% (2-11 anni); e 24.1% (12-17 anni). All'interno dei gruppi di farmaci, le principali differenze tra l'uso a lungo termine e breve termine riguardavano farmaci appartenenti alle "preparazioni ormonali sistemiche" (10.1% delle reazioni avverse dovute a uso a lungo termine vs 2.9% a breve termine; ratio 3.5 [95% IC: 1.8-6.1] e "farmaci del tratto gastrointestinale" (10.8% vs 5.8%; ratio 3.9 [95% IC: 2.1-6.8]). Al contrario, i gruppi farmacologici più riportati in seguito a trattamento a breve termine che a lungo termine erano: "anti-infettivi" (18.0% breve termine vs 7.1% lungo termine; ratio:2.5 [1.6%-3.9%]), "farmaci del sistema muscolo-scheletrico" (4.4.% vs 1.6%; 2.8 [0.8-6.0]), e "agenti attivi sugli organi di senso" (4.5% vs 2.2%; 2.0 [0.6-4.4]). I farmaci più frequentemente riportati dopo uso a lungo termine erano somatotropina (N=955, 7.5%), atomoxetina (N=507, 4.0%), e metilfenidato (N=462, 3.6%). In termini di SOC, le differenze rilevate tra breve e lungo termine non erano significative. Gli eventi più frequentemente riportati dopo uso a lungo termine erano vomito (N=415, 1.2%), convulsioni (N=412, 1.2%), e piressia (N=389, 1.2%). Per 47301 record (20.0%) era noto il tempo dalla cessazione della terapia all'occorrenza dell'evento. L'evento era occorso durante la terapia nel 42.1% dei record, il giorno della cessazione nel 31.5% e in seguito nel 26.4%. Tra i farmaci in cui la reazione si è verificata dopo la cessazione, per il 45.2% era avvenuta entro 1-7 giorni, il 27% tra 8 e 30 giorni, l'11.3% tra 31 e 90 giorni, il 5.4% tra 91 e 182 giorni, il 5.1% tra 183 e 365 giorni e il 6.0% dopo 365 giorni. Confrontando le classi di farmaci segnalati  $> 90$  giorni dalla cessazione della terapia, con quelli segnalati durante l'uso, le differenze più grandi, con proporzione maggiore per gli effetti ritardati, sono state osservate per "agenti antineoplastici e immunomodulatori" (26.6% vs 9.9%; ratio: 2.7 [95% IC: 1.8-3.9]), e "dermatologici" (10.8% vs 5.1%; 2.1 [1.1-3.7]). I farmaci più frequentemente segnalati  $> 3$  mesi dopo la cessazione erano isotretinoina (N=184, 8.8%), palivizumab (N=95, 4.5%), e infliximab (N=75, 3.6%). I SOC più frequentemente riportati a 3 mesi dall'interruzione della terapia erano "neoplasie benigne e maligne" (2.9% vs 0.6%; ratio: 4.8 [95% IC: 1.3-13.6]), "disturbi gastrointestinali" (14.8% vs 9.8%; 1.5 [0.9-2.5]), e "infezioni e infestazioni" (7.5% vs 4.6%; 1.6 [0.8-3.3]). Gli eventi ritardati più frequenti erano "morbo di Crohn" (N=106, 1.7%), "malattia infiammatoria intestinale" (N=98; 1.6%), e "depressione" (N=89, 1.4%).

La conoscenza della distribuzione delle classi di farmaci maggiormente coinvolte nel determinare eventi avversi riportati nel FAERS è un primo passo importante per lo sviluppo di metodologie specifiche per la farmacovigilanza in età pediatrica. A causa delle numerose differenze in termini di farmaci ed eventi, nei bambini è necessario stratificare per gruppi di età l'analisi dei segnali di farmacovigilanza.

**Parole chiave:** farmacovigilanza pediatrica; FDA-AERS; progetto GRIP.

**Conflitti di interesse:** alcuni autori collaborano con aziende farmaceutiche.

#### Riferimento Bibliografico

de Bie S, Ferrajolo C, Straus SMJM, Verhamme KMC, Bonhoeffer J, Wong ICK, et al. (2015) Pediatric Drug Safety Surveillance in FDA-AERS: A Description of Adverse Events from GRIP Project. PLoS ONE 10(6): e0130399. doi:10.1371/journal.pone.0130399

#### Note

\* Il MedDRA è un dizionario di terminologia medica creato per supportare la codificazione di alcuni tipi di informazioni cliniche raccolte durante lo sviluppo e la commercializzazione dei medicinali. Contiene la terminologia internazionale standard usata per le segnalazioni sulla sicurezza dei farmaci. Il "termine

*preferito" è un unico concetto medico che comprende più termini di basso livello equivalenti e/o sinonimi tra loro.*

### **Efficacia e sicurezza del Certolizumab pegol per il morbo di Chron nella pratica clinica**

*A cura del Dott. Fausto Chiazza*

Gli anticorpi anti Tnf-Alfa vengono comunemente utilizzati per la terapia del morbo di Chron (*Chron disease* - CD) in quanto attenuano i processi infiammatori legati a questa sindrome. Nell'aprile del 2008 l'FDA ha approvato il Certolizumab pegol (CZP) per ridurre segni e sintomi in casi di CD moderati o severi. CZP è un frammento FAB di un anticorpo monoclonale anti-TNF umanizzato; questo è covalentemente legato ad una struttura PEG (polietilenglicole), in grado di aumentarne l'*half-life*. CZP si è dimostrato efficace in diversi studi clinici, tuttavia i dati su efficacia e sicurezza del CZP nei casi di CD ottenuti da *trials* controllati potrebbero non essere traslabili nelle esperienze *real world*.

Gli autori si sono posti lo scopo di esaminare e riportare efficacia e sicurezza del CZP, e di identificarne la capacità di indurre *steroid free complete response* (SCR) in pazienti con CD trattati in un periodo di 6 anni con modalità simili a studi precedentemente pubblicati per anti TNF-Alfa come Infliximab (IFX) e Adalimumab (ADA).

Le cartelle cliniche di pazienti adulti esposti a CZP tra il 1° maggio 2008 e il 31 dicembre 2013 sono state identificate elettronicamente. Gli elenchi dei pazienti sono stati revisionati in funzione delle informazioni demografiche, quali sesso, età, durata e incidenza della malattia, trattamenti precedenti e in corso, data di inizio e di fine dell'utilizzo di CZP e presenza e localizzazione di fistole drenanti al basale. Inoltre è stata valutata la concentrazione ematica di Proteina Reattiva C. L'*outcome* primario dello studio è stata la misura dell'SCR. La risposta clinica è stata classificata secondo due categorie: 1) l'SCR è stato definito come cessazione di diarrea o/e crampi addominali e, in caso di pazienti con fistole, l'interruzione di drenaggio fistolare, e chiusura completa di tutte le fistole; 2) ogni *outcome* che non appartenente alla classe precedente è stato classificato come "non risposta". Se un paziente dopo aver raggiunto un SCR ritornava ad avere sintomi consistenti con necessario trattamento a base di steroidi, veniva registrato. Sono stati inoltre considerati i risultati ottenuti da tomografia computerizzata con enterografia (CTE), enterografia a risonanza magnetica (MRE) e investigazione ileocolonscopica. Gli *outcome* secondari considerati sono stati: sicurezza, tempo della perdita di risposta al trattamento, necessità di sottoporsi ad intervento chirurgico, insorgenza di complicazioni intestinali e aggiunta di altre terapie per il CD durante il trattamento di CZP.

Un totale di 358 pazienti sono stati inclusi nell'analisi. La durata media del CD al momento dell'inizio del trattamento con CZP era 11.1 anni. I due terzi dei pazienti aveva subito almeno una complicazione intestinale legata al CD e la grande maggioranza aveva subito almeno una procedura chirurgica. Allo stesso modo tutti i pazienti avevano ricevuto uno o più dei seguenti trattamenti: immunomodulatori e agenti biologici. Fistole drenanti erano presenti nel 24.3 % dei pazienti. 311 soggetti erano stati precedentemente trattati con IFX o ADA. Per la terapia di induzione tutti i pazienti hanno ricevuto 400 mg di CZP alle settimane 0, 2 e 4. Il regime di mantenimento ha previsto l'utilizzo di CZP 400 mg ogni 4 settimane per il 91,1% dei pazienti, 400 mg ogni due settimane per il 2,2%, 400 mg ogni tre settimane per lo 0,3%, 200 mg ogni due settimane per il 6,1% e 600 mg ogni quattro settimane per un solo paziente. Il 23,5% dei soggetti che ricevevano CZP 400mg ogni quattro settimane ha subito un *dose splitting* a 200 mg ogni due settimane. Le ragioni per il *dose splitting* sono state l'assenza o la perdita di risposta e moderate infiammazioni dell'ileo in seguito a colonscopia indipendentemente dall'SCR. 43 pazienti hanno necessitato di un'intensificazione della dose somministrata a 400 mg ogni 2 settimane partendo da 400 mg in 4 settimane, 200 mg ogni 2 settimane e 600 mg in ogni 4 settimane. La durata media del *follow up* è stata di 23,2 mesi. Il 43% dei soggetti rimasto sotto terapia con CZP al momento dell'ultimo *follow up*. Le principali interruzioni della terapia con CZP sono state assenza o perdita di risposta, scarsa *compliance*, insorgenza di patologie croniche e eventi avversi.

L'SCR è stato raggiunto da 59 pazienti dopo un periodo medio di 8,7 settimane. Degli 87 pazienti con fistole drenanti al basale, 10 hanno raggiunto lo stato di SCR. Stratificando la popolazione in funzione dell'uso di CZP come agente anti-TNF alfa di prima, seconda o terza linea, la probabilità di raggiungere lo stato SCR era di 33,3%, 24,3% e 11,8% rispettivamente. I soggetti che avevano utilizzato il CZP come seconda o terza linea sono stati successivamente stratificati a loro volta in funzione della ragione dell'interruzione del trattamento precedente. In particolare si è notato che i pazienti che avevano interrotto il trattamento con ADA a causa dell'assenza della risposta, avevano una minore probabilità di raggiungere un SCR se comparati con quelli che subivano una riduzione della risposta al trattamento con ADA ( $p=0,008$ ).

MRE, CTE e ileocolonscopia sono state praticate principalmente per valutare l'efficacia del CZP nella malattia cronica o per comparare eventuali cambi di terapia in pazienti sintomatici indipendentemente dall'uso di CZP.

Dei 192 pazienti sottoposti a ileocolonscopia, 83 hanno mostrato condizioni di perfetta salute endoscopica, definita come completa assenza di ulcere mucosali. 234 pazienti sono stati sottoposti a CTE o MRE. Di questi 102 hanno mostrato assenza o segni minimi di infiammazioni associate a CD. 140 pazienti infine, sono stati sottoposti al test CRP. Di questi 76 riportavano un livello elevato di CRP ( $> 8$  mg/l al basale). 37 pazienti hanno riportato una normalizzazione del livello di CRP durante il *follow up*.

La probabilità di avere necessità di utilizzare un corticosteroide sistemico dopo l'inizio del trattamento con CZP è stata del 17,6% dopo 1 anno e del 25,1% dopo 2 anni. Allo stesso modo la probabilità di necessitare di un immunomodulatore dopo l'inizio del trattamento con CZP è stata del 14,9% dopo 1 anno, e del 23,1 % dopo 2 anni. Dei 59 pazienti che avevano raggiunto lo stato SCR, 38 ha subito una recidiva.

Durante il trattamento con CZP il 32,4% dei pazienti hanno manifestato complicazioni intestinali (ascessi, fistole, piccole occlusioni intestinali, stenosi, perforazioni, flemmoni). Nella popolazione in studio, un totale di 93 pazienti è stata sottoposto a 1,2 o 3 interventi chirurgici addominali (resezioni intestinali, stricturoplastiche, eliminazione di fistole, adesiolisi, ileostomia, colostomia). 54 soggetti hanno subito una media di due interventi chirurgici perianali durante trattamento con CZP.

Il 23,7% dei pazienti ha manifestato eventi, avversi compresi gravi effetti collaterali in 23 pazienti. 19 soggetti hanno dovuto interrompere il trattamento con CZP a causa degli effetti collaterali.

In conclusione il CZP porta a beneficio clinico e risulta ragionevolmente ben tollerato nella popolazione di pazienti in studio comprendente anche soggetti che non avevano risposto ad altri agenti biologici. Queste valutazioni rafforzano i dati ottenuti dai trial clinici. Relativamente ai fattori associati a SCR, la terapia con CZP potrebbe essere più efficace se utilizzata come agente anti TNF-alfa di prima o seconda linea in pazienti senza fistole drenanti perianali e in soggetti precedentemente non responsivi a terapia con ADA.

**Parole chiave:** Certolizumab pegol, Morbo di Chron, Pratica Clinica

**Conflitto di interessi:** lo studio è stato supportato dalla UCB pharma.

**Riferimenti bibliografici:** W. Moon, L. Pestana, B. Becker, E.V. Jr Loftus, K.A. Hanson, D.H. Bruining, W.J. Tremaine, S.V. Kane. Efficacy and safety of certolizumab pegol for Crohn's disease in clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther.* (June, 2015)

## Metformina nel cancro del seno - un mistero in evoluzione

A cura della Prof.ssa Angela Ianaro

La Metformina è un farmaco antidiabetico con un profilo di sicurezza e di effetti avversi ben stabilito. E' stata ampiamente utilizzata per la sua attività antitumorale in diverse tipi di cancro incluso il cancro del seno ma il suo meccanismo d'azione anti-tumorale rimane elusivo.

Scopo di questo studio è stato quello di fornire, attraverso un'analisi della letteratura più recente, dati concreti per una migliore comprensione dei possibili meccanismi alla base dell'attività anti-tumorale della metformina.

Diversi trials clinici hanno cercato di chiarire i meccanismi alla base dell'effetto anti-tumorale esibito dalla metformina nel trattamento del cancro al seno. In un recente numero di *Breast Cancer Research*, Dowling e collaboratori presentano i loro studi meccanicistici ottenuti da un trial a braccio singolo precedentemente eseguito, che utilizzava la metformina in pazienti non-diabetici con cancro al seno. Trentanove pazienti con cancro al seno operabile ricevevano 500 mg di metformina 3 volte al giorno per una media di 18 giorni (intervallo 13-40 giorni). I loro risultati dimostrano che la somministrazione di metformina, per brevi periodi di tempo e in queste condizioni, ha proprietà anti-tumorali che coinvolgono azioni indirette della metformina. È noto che l'insulina legandosi al suo recettore ha proprietà mitogene e anti-apoptotiche in diverse forme di cancro incluso il cancro al seno e che l'insulina circolante è stata associata ad un aumento del rischio di cancro e prognosi infausta. Nella loro precedente pubblicazione sullo stesso trial gli autori riportavano una significativa riduzione del peso, dell'indice di massa corporea (BMI), del glucosio e della proliferazione cellulare dopo trattamento con metformina. Nel corrente studio l'attenzione è focalizzata sugli effetti della metformina insulino-dipendenti basati sulla diminuzione dell'espressione del recettore dell'insulina (IR) nei tumori insieme alla riduzione della fosforilazione di Akt e ERK1/2. Inoltre, in un'importante analisi dove i pazienti erano valutati singolarmente, la maggiore diminuzione nell'insulina serica, dell'IR tumorale e di p-Akt correlava con la maggiore diminuzione nella proliferazione delle cellule tumorali. La diminuzione della fosforilazione di Akt e ERK1/2 e dell'espressione di IR sono risultate in accordo con studi precedenti. La metformina può anche esercitare la sua attività anti-tumorale attraverso azioni dirette e insulino-indipendenti. In questo caso la pathway maggiormente coinvolta è quella della protein chinasi serina/treonina AMP-attivata (AMPK), un'importante via metabolica attivata in stati di bassa energia. In seguito ad attivazione, l'AMPK aumenta i livelli di energia cellulare in seguito all'inibizione delle vie anaboliche e attivazione delle vie cataboliche. Attualmente il ruolo di AMPK nella tumorigenesi è oggetto di studio. È stato osservato che la metformina attiva AMPK sia nel cancro che in condizioni non patologiche. In questo studio, contrariamente alle aspettative, gli autori hanno osservato una diminuzione dell'attivazione di AMPK e di uno dei suoi targets (acetil-CoA carbossilasi (ACC)) in seguito a trattamento con metformina. La possibile spiegazione di questo risultato paradossale non è al momento chiara. È comunque noto che la metformina può avere effetti anti-tumorali sia AMPK-dipendenti che indipendenti.

Questo studio presenta diversi punti di forza. La somministrazione di metformina era iniziata il più presto possibile dopo la diagnosi il che può incidere notevolmente ai fini di un'accurata misurazione dei marcatori biologici. Inoltre l'analisi individuale dei pazienti e la correlazione ad alcuni marcatori (insulina serica, IR tumorale e p-Akt) appare un punto critico.

In conclusione i risultati presentati in questo studio, insieme ad un'analisi della letteratura corrente, suggeriscono fortemente che la metformina eserciti una significativa parte della sua attività anti-tumorale nel cancro del seno in seguito all'inibizione della via indiretta, diminuendo i livelli serici di insulina e inibendo le vie di trasduzione PI3K/Akt e Ras-MAPK.

#### **Riferimento bibliografico:**

Metformin in breast cancer - an evolving Mystery. Laura Camacho, Atreyi Dasgupta and Sao Jiralerspong. *Breast Cancer Res.* 2015; 17(1): 88.

#### **Bevacizumab in combinazione allo schema chemioterapico XELOX come trattamento di prima linea per il carcinoma del colon-retto: studio OBELIX**

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

Bevacizumab in combinazione alla chemioterapia a base di fluorouracile, ha portato ad un miglioramento significativo della sopravvivenza in confronto a placebo, sia nei pazienti affetti

da carcinoma metastatico del colon-retto non precedentemente trattati sia come trattamento di seconda linea.

Questo studio non comparativo è stato condotto per confermare l'efficacia e la sicurezza della combinazione bevacizumab/XELOX come trattamento nel carcinoma del colon-retto (CRC) localmente avanzato o metastatico.

Questo studio multicentrico, prospettico, in aperto, a singolo braccio, di fase IIIb, ha incluso pazienti di età  $\geq 18$  anni, con CRC dimostrato con diagnostica istologica/citologica, malattia metastatica *naïve* alla chemioterapia e ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) performance status (PS) compreso tra 0 e 1. I pazienti avevano un'aspettativa di vita di almeno 12 settimane e più di una lesione misurabile in base al "*Responsive Evaluation Criteria In Solid Tumors*". Lo studio è stato condotto in Italia e il periodo di arruolamento è stato Febbraio 2008-Novembre 2009. I principali criteri di esclusione erano radioterapia nelle 4 settimane precedenti lo studio, metastasi cerebrali non trattate, storia di malattia del sistema nervoso centrale, e evidenza di diatesi emorragica o coagulopatia. Inoltre, sono stati esclusi i pazienti con ipertensione non controllata, malattia cardiovascolare clinicamente significativa, trattamento in corso con anticoagulanti a scopo terapeutico, trattamento cronico con alte dosi di aspirina ( $> 325$  mg/die), trattamento con qualsiasi farmaco in sperimentazione nei 30 giorni precedenti l'arruolamento, allergia nota a uno qualsiasi dei componenti dei farmaci in studio, altre neoplasie maligne coesistenti o tumori diagnosticati negli ultimi cinque anni, mancanza di integrità del tratto gastrointestinale superiore, gravidanza o allattamento. Il programma di trattamento previsto è stato capecitabina (pro-farmaco convertito in 5-fluorouracile) per via orale in associazione ad oxaliplatino più bevacizumab (schema XELOX). I pazienti idonei hanno ricevuto cicli di 21 giorni secondo il seguente schema: bevacizumab di 7,5 mg/kg e oxaliplatino 130 mg/m<sup>2</sup> (entrambi per via endovenosa) il primo giorno e capecitabina di 1000 mg/m<sup>2</sup> due volte al giorno per 14 giorni consecutivi, seguito da 7 giorni di riposo. La terapia XELOX è stata somministrata per non più di 8 cicli (6 mesi), mentre bevacizumab fino alla progressione della malattia - *progression of disease* (PD). La terapia di seconda linea era a discrezione dello sperimentatore. Le informazioni al basale includevano anamnesi, parametri vitali, risultati dell'esame fisico, malattie e farmaci concomitanti, parametri ematochimici, proteinuria, valutazione del tumore ed il punteggio ECOG. La variabile di efficacia primaria era la sopravvivenza libera da progressione - *progression free survival* (PFS). Le variabili di efficacia secondarie erano rappresentate dal tasso complessivo di risposta (ORR), dal tempo alla risposta complessivo (TOR) come risposta completa (CR) o risposta parziale (PR), dalla durata della risposta (DOR), dal tempo al fallimento del trattamento (TTF), dalla sopravvivenza complessiva (OS), dal tasso di resezione radicale (R0), dallo stato della mutazione KRAS e BRAF (fusione ad alta risoluzione e sequenziamento diretto) e dalla qualità della vita (QoL, misurata con il questionario EuroQoL EQ-5D). Gli eventi avversi (AE) sono stati registrati e classificati secondo i "*National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*" versione 3.0. Gli AE correlati al trattamento sono stati registrati fino a 6 mesi dopo l'ultima dose del farmaco in studio (gli eventi gravi a tempo indefinito) e sono stati seguiti fino a quando non si stabilizzavano o tornavano allo stato basale.

La popolazione *intention to treat* (ITT) ha incluso 197 pazienti (età media:  $62,3 \pm 9,9$  anni, 56,4% maschi). Al basale, le analisi genetiche per le mutazioni KRAS e BRAF hanno rilevato 16 pazienti su 34 valutati (47,1%) con almeno un'alterazione genetica: 13 pazienti (38,2%) aveva una mutazione KRAS, 2 pazienti (5,9%) con mutazione BRAF ed un paziente (2,9%) presentava entrambi le mutazioni. L'indice QoL medio era  $80,2 \pm 14,3$ . La terapia di prima linea è stata somministrata per  $223,7 \pm 175,9$  giorni, e dopo un follow-up medio di  $387,7 \pm 238,8$  giorni, tutti i pazienti hanno interrotto lo studio principalmente a causa della progressione della malattia (PD - 45,4%) e degli AE (25,4%). La PFS mediana era 9,7 mesi (95% CI 8,4 - 10,5) ed i valori mediani per gli endpoint secondari erano: TOR= 3,9 mesi (95% CI 2,6 - 4,7), DOR= 8,5 mesi (95% CI 7,3 - 10,3), TTF= 6,7 mesi (95% CI 6,0 - 7,7) e OS= 23,2 mesi (95% CI 20,1 - 27,2). I pazienti con mutazioni KRAS o BRAF avevano ORR più basso rispetto ai *wild type*: 66,7 % vs 88,9% ed una probabilità minore di ottenere una risposta completa o parziale rispetto a quelli senza mutazioni, anche se la differenza di rischio relativa non era statisticamente significativa ( $p=0,2$ ). Il punteggio riferito al valore medio dell'indice EQ-5D-3L è risultato significativamente ridotto a  $74,9 \pm 19,1$  all'ultima visita (*test*

*signed-rank*,  $p=0,0076$ ), ma in generale la valutazione su QoL percepita dai pazienti è stata buona.

I risultati del presente studio confermano l'efficacia di bevacizumab in combinazione con XELOX in termini di PFS nei pazienti affetti da CRC metastatico o localmente avanzato. Tutti gli endpoints secondari di questo studio hanno confermato i risultati precedenti, sebbene l'OS sia leggermente superiore ai risultati dello studio condotto da Saltz e coll. (23,2 mesi vs 21,3 mesi). Questo risultato potrebbe essere spiegato dalla sospensione di bevacizumab dopo PD (in questa analisi) a differenza dello studio condotto da Saltz, che può aver portato ad una sopravvivenza complessiva superiore. Inoltre, gli autori di questo studio dichiarano di non avere a disposizione, né i dati sui singoli pazienti trattati con bevacizumab in monoterapia prima di PD, dopo bevacizumab/XELOX, né i dati sulle terapie di seconda linea che possono influenzare l'OS dopo la prima progressione della malattia.

Le principali limitazioni di questo studio sono la mancanza di randomizzazione ed il trattamento in cieco, sebbene le finalità di questo studio fossero confermate. Inoltre, nei pazienti con alterazioni genetiche (KRAS o BRAF), la PFS e l'incidenza di PD o morte, non sono risultate significativamente diverse in confronto ai *wild type*. La mancanza di significatività statistica in questo contesto potrebbe essere attribuita dal numero ridotto di pazienti inclusi nell'analisi. L'incidenza di AE correlate al trattamento con bevacizumab è risultata attesa e confrontabile con quella degli studi precedenti. Infine, l'analisi dei fattori prognostici clinici non ha mostrato differenze statistiche tra i gruppi di pazienti identificati sulla base del numero di aree metastatiche (1 vs >1) e dei valori di fosfatasi alcalina ( $\geq 300$  UI/ml vs  $< 300$  UI/ml).

Il presente studio conferma i benefici clinici della chemioterapia di combinazione bevacizumab-XELOX in termini di sopravvivenza libera da progressione, nei pazienti affetti da CRC, dimostrando l'utilità di questo trattamento a fronte di un profilo di tollerabilità complessivo accettabile.

**Parole chiave:** bevacizumab, schema XELOX, analisi *intention to treat* population

**Conflitto di interessi:** nessuno

#### Riferimenti bibliografici

Antonuzzo L et al. Bevacizumab plus XELOX as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: The OBELIX study. *World J Gastroenterol.* 2015 Jun 21;21(23):7281-8.

Saltz LB et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol.* 2008 Apr 20;26(12):2013-9. doi: 10.1200/JCO.2007.14.9930.

---

---

## 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)  
Dott.ssa Concetta Rafaniello (Seconda Università di Napoli)  
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.

---

---