



## Newsletter numero 176 del 15.10.2015

**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

- Efficacia e sicurezza degli inibitori della pompa sodio-glucosio 2 (SGLT2) nel diabete di tipo 2: una meta-analisi degli studi controllati e randomizzati della durata di 1-2 anni
- Sicurezza ed efficacia clinica di elosulfase alfa in pazienti pediatrici con meno di 5 anni affetti dalla sindrome di Morquio A (mucopolisaccaridosi IV-A)
- Sicurezza ed efficacia della digossina: revisione sistematica e metanalisi di dati da trial osservazionali e controllati
- Uno studio osservazionale, prospettico, nella pratica clinica quotidiana su pazienti con fibrillazione atriale trattati con rivaroxaban per la prevenzione dell'ictus
- Efficacia e sicurezza di metformina o dei contraccettivi orali o della loro combinazione nella sindrome da ovaio policistico
- Caratteristiche farmacologiche dei biosimilari anti-TNF nelle malattie infiammatorie croniche intestinali
- Uso clinico dell'interferone (IFN) di tipo I per l'induzione della remissione della colite ulcerosa
- Efficacia e sicurezza di deferasirox in pazienti non talassemici con elevati livelli di ferritina dopo trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche

**Efficacia e sicurezza degli inibitori della pompa sodio-glucosio 2 (SGLT2) nel diabete di tipo 2: una meta-analisi degli studi controllati e randomizzati della durata di 1-2 anni***A cura del Prof. Giuseppe Nocentini*

La metformina è la prima linea nel trattamento dei pazienti affetti da diabete di tipo 2 (T2DM) ma, in numerosi casi, diventa insufficiente dopo un certo periodo di tempo. I trattamenti che vengono associati (sulfoniluree e tiazolidinedioni, ad esempio) non sono ottimali per diversi motivi. Gli inibitori della pompa sodio-glucosio 2 (SGLT2) sono studiati da diversi anni per capire se possano essere migliori degli altri farmaci nel trattamento in associazione del paziente T2DM. Le meta-analisi sull'efficacia di questi farmaci sono numerosi, ma nessuna si è soffermata esclusivamente sull'efficacia e la sicurezza a lungo termine di questi farmaci.

Obiettivo di questa meta-analisi è stato valutare l'efficacia e la sicurezza degli inibitori della pompa sodio-glucosio 2 (SGLT2) nel trattamento a medio e lungo termine (1-2 anni) rispetto al placebo o agli antidiabetici orali come risulta dagli studi randomizzati e controllati.

Gli studi considerati nella meta-analisi sono stati 13, pubblicati in 14 articoli tra settembre 2011 e dicembre 2014. Si tratta di studi condotti in doppio cieco della durata compresa tra 52 e 104 settimane. Gli inibitori SGLT2 usati sono stati dapagliflozin (5 studi), canagliflozin (5 studi) e empagliflozin (3 studi). Gli inibitori SGLT2 sono stati paragonati al placebo (8 studi), sulfaniluree o sitagliptin. In 6 studi i pazienti assumevano metformina come terapia antidiabetica di base; negli altri studi metformina+sulfanilurea, o insulina associata o meno ad antidiabetici orali.

L'età media dei pazienti è risultata  $58,96 \pm 9,55$  anni, il peso alla visita di baseline  $88,72 \pm 19,89$  kg, l'HbA1c alla visita di baseline  $7,96 \pm 0,88\%$  e FPG alla visita di baseline  $9,01 \pm 2,36$  mmol/L. La qualità generale degli studi valutata secondo la scala modificata Jadad è risultata in media uguale a 6 (su un massimo di 7 punti).

Gli inibitori SGLT2 sono risultati superiori al placebo per quanto riguarda la riduzione dei livelli di HbA1c sia ad 1 anno ( $-0,4916\%$ ; 95% CI:  $-0,573/-0,410$ ) che a 2 anni ( $-0,503\%$ ; 95% CI:  $-0,742/-0,265$ ). Gli inibitori SGLT2 sono risultati superiori anche agli antidiabetici orali per quanto riguarda la riduzione dei livelli di HbA1c sia ad 1 anno ( $-0,121\%$ ; 95% CI:  $-0,150/-0,093$ ) che a 2 anni ( $-0,127\%$ ; 95% CI:  $-0,201/-0,053$ ). Risultati simili sono stati osservati valutando l'altro marker glicemico (FPG).

Gli inibitori SGLT2 sono risultati superiori al placebo per quanto riguarda la diminuzione del peso sia ad 1 anno ( $-2,477\%$ ; 95% CI:  $-2,568/-2,385$ ) che a 2 anni ( $-2,990\%$ ; 95% CI:  $-3,642/-2,337$ ). Gli inibitori SGLT2 sono risultati superiori anche agli antidiabetici orali per quanto riguarda la riduzione dei livelli di HbA1c sia ad 1 anno ( $-3,947\%$ ; 95% CI:  $-5,712/-2,183$ ) che a 2 anni ( $-5,100\%$ ; 95% CI:  $-5,773/-4,427$ ).

Gli inibitori SGLT2 sono risultati superiori al placebo per quanto riguarda la diminuzione della pressione. In particolare la pressione sistolica è diminuita sia ad 1 anno ( $-2,874\%$ ; 95% CI:  $-4,528/-1,220$ ) che a 2 anni ( $-7,500\%$ ; 95% CI:  $-7,698/-7,302$ ). La pressione diastolica è diminuita sia ad 1 anno ( $-1,950\%$ ; 95% CI:  $-2,890/-1,010$ ) che a 2 anni ( $-2,197\%$ ; 95% CI:  $-3,112/-1,283$ ). Gli autori hanno provato a verificare se l'alta eterogeneità tra gli studi fosse dovuta all'utilizzo di diversi farmaci ad azione anti-ipertensiva, ma non è stato possibile trovare differenze significative tra gli studi. Gli inibitori SGLT2 sono risultati superiori anche agli antidiabetici orali per quanto riguarda la diminuzione della pressione. In particolare la pressione sistolica è diminuita sia ad 1 anno ( $-4,657\%$ ; 95% CI:  $-5,370/-3,944$ ) che a 2 anni ( $-5,008\%$ ; 95% CI:  $-6,595/-3,420$ ). La pressione diastolica è diminuita sia ad 1 anno ( $-2,179\%$ ; 95% CI:  $-2,932/-1,426$ ) che a 2 anni ( $-2,700\%$ ; 95% CI:  $-3,441/-1,959$ ).

Gli inibitori SGLT2 hanno leggermente aumentato il rischio di ipoglicemia rispetto al placebo (OR 1,214; 95% CI: 1,036/1,423). La proporzione di pazienti con ipoglicemia confermata è risultata superiore in 2 studi nei quali gli inibitori SGLT2 sono stati somministrati in associazione con iniezioni multiple di insulina. Al contrario, Gli inibitori SGLT2 hanno notevolmente diminuito il rischio di ipoglicemia rispetto agli antidiabetici orali (OR 0,202; 95% CI: 0,059/0,691). Una sotto-analisi che ha escluso gli studi con pazienti che utilizzavano sitagliptina ha notevolmente ridotto la variabilità del risultato, senza cambiare le conclusioni

(OR 0,080; 95% CI: 0,051/0,126). L'incidenza di episodi ipoglicemici maggiori è risultata uguale rispetto al placebo e inferiore rispetto agli antidiabetici orali.

Gli inibitori SGLT2 hanno aumentato l'incidenza delle infezioni urinarie rispetto al placebo (OR 1,477; 95% CI: 1,172/1,861) e anche rispetto agli antidiabetici orali (in quest'ultimo caso manca però la significatività). Significativo e cospicuo in entrambi i casi l'aumento delle infezioni del tratto genitale nei pazienti trattati con inibitori SGLT2.

Per quanto riguarda la funzione renale, gli inibitori SGLT2 non diminuiscono la eGFR rispetto al placebo (-2,274%; 95% CI: -5,410/0,861) o agli antidiabetici orali (0,356%; 95% CI: -0,967/1,679). D'altra parte uno studio ha riportato un moderato aumento dell'azoto ureico e un piccolo cambio nei livelli di creatinina nei pazienti trattati con canagliflozin rispetto a quelli trattati con placebo.

Per quanto riguarda l'eterogeneità dei risultati riportati dagli studi considerati (superiore al 90%), gli autori hanno effettuato un'analisi post-hoc di sensibilità e hanno osservato che l'esclusione dello studio che compara il canagliflozin con il sitagliptin riduceva l'eterogeneità ad un livello accettabile senza modificare le conclusioni.

Secondo gli autori, un'interessante conclusione della loro meta-analisi è che l'effetto degli inibitori SGLT2 non diminuisce col passare del tempo. Al contrario, una meta-analisi condotta da Zhang et al. ha raggiunto una conclusione opposta, sostenendo che l'effetto massimo del trattamento si ottiene a 24 settimane, che l'effetto permane ma diminuisce dopo 1 anno e che è assente dopo 2 anni (Diabetes Research and Clinical Practice, 2014, 105: 313). Gli autori di questo manoscritto sostengono che questa conclusione errata sia dovuta ad un numero di studi inferiore a quello analizzato da loro.

Secondo la presente analisi, gli inibitori SGLT2 aumentano il rischio di ipoglicemia. Un'altra metanalisi sostiene di no (Diabetes, Obesity & Metabolism, 2014, 16:984). E' probabile che il motivo sia che questi autori considerano molti più studi in cui non viene utilizzata l'insulina. Una conclusione bilanciata che si può trarre da questa discrepanza potrebbe essere che gli inibitori SGLT2 aumentano il rischio di ipoglicemia se associati ad alte dosi di insulina o a sulfaniluree.

I limiti di questo studio sono diversi. La maggior parte degli studi considerati ha un'alta frequenza di abbandono dello studio e usa metodi inappropriati per gestire i dati mancanti. Questi sistemi possono favorire il farmaco in studio. Inoltre, la maggior parte degli studi considerati sono stati finanziati da case farmaceutiche, introducendo un ulteriore bias nelle conclusioni. Terzo, nella meta-analisi sono stati inclusi solo 5 studi che comparavano gli inibitori SGLT2 con le sulfaniluree e sitagliptin. Da questo punto di vista sono necessari più studi di comparazione di questo tipo.

In conclusione, gli inibitori SGLT2 hanno un effetto favorevole nel medio-lungo periodo consistente nella diminuzione della glicemia in pazienti con diabete di tipo 2 non controllato da metformina. Inoltre, riducono il peso e diminuiscono la pressione, rappresentando un trattamento promettente per i pazienti con diabete di tipo 2.

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

**Parole chiave:** Diabete di tipo 2, meta-analisi, inibitori SGLT2

#### **Riferimenti bibliografici**

Xiang-Yang Liu et al. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials for 1 to 2 years. J Diabetes Complications. 2015 Jul 21. pii: S1056-8727(15)00283-4.

**Sicurezza ed efficacia clinica di elosulfase alfa in pazienti pediatrici con meno di 5 anni affetti dalla sindrome di Morquio A (mucopolisaccaridosi IV-A)***A cura del Dott. Fausto Chiazza*

La sindrome di Morquio A è una rara malattia ereditaria causata da una mutazione del gene che codifica per l'enzima lisosomiale N-acetilgalattosammina-6-solfatasi (GALNS), che degrada i glicosaminoglicani cheraten solfato (KS) e condroitin solfato.

La caratteristica clinica più evidente e più comunemente riportata di pazienti con sindrome di Morquio A è la progressiva displasia scheletrica, tipicamente associata a statura bassa e sproporzionata, con collo e tronco corti, e ad anomalie articolari.

Nel 2014, GALNS ricombinante umana (elosulfase alfa) è stata approvata come terapia enzimatica sostitutiva per i pazienti con sindrome di Morquio A negli Stati Uniti, in Europa, in Canada, in Australia e in Brasile. Uno studio di fase III randomizzato, in doppio cieco, con controllo placebo ha mostrato un miglioramento significativo della distanza percorsa a piedi in 6 minuti (*endpoint* primario), una sostanziale riduzione di KS nelle urine (uKS) e miglioramenti in diversi *endpoint* esplorativi, tra cui migliorata funzionalità respiratoria, altezza, e tasso di crescita (dose di 2 mg/kg/settimana di elosulfase alfa). Tuttavia, questo studio ha considerato solo i pazienti di età superiore ai 5 anni.

Questo studio in aperto è stato progettato per valutare la sicurezza e l'attività clinica di elosulfase alfa in pazienti affetti da Morquio A di età inferiore ai 5 anni. La crescita è stata selezionata come *endpoint* primario dello studio per valutare se elosulfase alfa sia in grado di impedire o minimizzare la deviazione dalla curva di crescita normale che si verifica in genere nei pazienti affetti da questa sindrome durante i primi anni di vita.

Questo è uno studio di fase II in corso, in aperto, multinazionale costituito da una fase di trattamento iniziale di 52 settimane e avrà un periodo di estensione fino a 156 settimane più 1 settimana aggiuntiva per le valutazioni finali dello studio. I risultati riportati si riferiscono alla fase di trattamento completato, il cui obiettivo primario era quello di valutare la sicurezza e la tollerabilità di infusioni di elosulfase alfa 2,0 mg/kg/settimana nei pazienti con Morquio A <5 anni di età. Gli obiettivi secondari hanno preso in considerazione la riduzione dei livelli di uKS e l'impatto sulla velocità di crescita.

I pazienti idonei a partecipare a questo studio avevano meno di 5 anni di età alla prima infusione, erano in possesso di una diagnosi clinica documentata di sindrome di Morquio A basata su riduzione dell'attività enzimatica GALNS nei fibroblasti o leucociti o test genetici per confermare la diagnosi.

Tutti i pazienti hanno ricevuto un pretrattamento con un antistaminico 1 ora prima di ciascuna infusione. Elosulfase alfa è stata diluita in soluzione sterile di sodio cloruro 0,9%, ed è stata infusa nell'arco di circa quattro ore.

La sicurezza è stata valutata esaminando incidenza e gravità di "eventi avversi emergenti dopo il trattamento" (TEAEs). Un TEAE è stato definito come qualsiasi evento avverso (AE) nuovo, di aumentata frequenza, o peggiorata gravità dopo la somministrazione della prima dose del farmaco in studio.

Inoltre, nel protocollo, sono stati valutati segni vitali, esami fisici, risultati di laboratorio, elettrocardiogrammi, ecocardiogrammi, radiografie della colonna cervicale, farmaci concomitanti, e immunogenicità. I livelli di uKS, normalizzati su creatinina, sono stati misurati mediante cromatografia liquida seguita da spettrometria di massa tandem.

Quindici pazienti di età compresa tra 9 mesi a 4,9 anni sono stati arruolati nello studio; di questi il 93,3% aveva caratteristiche muscoloscheletriche anormale.

Dal punto di vista della sicurezza, tutti i 15 pazienti hanno riportato almeno un AE. Gli eventi avversi farmaco-correlati più frequentemente riportati sono stati ipertensione (40,0%) e vomito (33,3%). La maggior parte degli eventi avversi erano di grado lieve o moderato e nessuno dei bambini ha cessato lo studio a causa di AE. Sei delle 743 infusioni (0,8%) sono state interrotte (tre infusioni) o sospese (tre infusioni) a causa di un AE che ha richiesto l'intervento medico. Durante lo studio non sono stati riscontrati effetti collaterali che hanno messo a rischio la vita del paziente né morti. Non sono stati osservati cambiamenti significativi di segni vitali, elettrocardiogramma, ecocardiogramma, analisi di laboratorio, ematologia o analisi delle urine.

Anticorpi specifici per elosulfase alfa sono stati rilevati in tutti i pazienti dalla settimana 4 e sono rimasti positivi durante lo studio.

Tutti i 15 pazienti sono stati inclusi nelle analisi di efficacia. Il trattamento con elosulfase alfa ha diminuito significativamente i livelli medi di uKS normalizzati nelle prime 2 settimane; questa riduzione è stata mantenuta nelle 52 settimane di trattamento. La variazione percentuale media ( $\pm$  DS) di uKS rispetto al basale è stato -30,2% ( $\pm$  12,7) a 2 settimane e -43,5% ( $\pm$  22,2) a 52 settimane.

Il peso medio (di tutti i pazienti) è aumentato di 1.7 ( $\pm$  0.8) kg dal basale alla settimana 52. L'altezza media nei pazienti  $\geq$ 2 anni di età (N = 12) è aumentata di 5.3 ( $\pm$  2.4) cm dal basale alla settimana 52. Nei pazienti  $<$ 2 anni (n = 3), la lunghezza media è aumentata di 6.0 ( $\pm$  2.7) cm dal basale alla settimana 52. Per tutti i 15 pazienti, lo z-score altezza/lunghezza per l'età era -1,6 ( $\pm$  1.6) al basale e -1,9 ( $\pm$  1.6) dopo 52 settimane di trattamento. La variazione media dal basale a 52 settimane è stata -0,4 ( $\pm$  0,5). La z-score per l'altezza per i 12 pazienti  $\geq$  2 anni di età al basale era di -2.0 ( $\pm$  1.5).

Il punteggio z-score di crescita medio annuo è stato -0.6 ( $\pm$  0,6; N = 8) al basale e -0,4 ( $\pm$  0,5; N = 15) alla settimana 52. Il tasso di crescita cumulativo è stato calcolato per gli otto pazienti per i quali erano disponibili dati sul tasso di crescita prima dello studio. La variazione media del tasso di crescita dal basale alla settimana 52 in questi pazienti era di 0,2 ( $\pm$  1,0). Nei pazienti  $\geq$  2 anni di età, il tasso di crescita normalizzato per lo z-score medio è stato di -0,8 ( $\pm$  0,8; N = 5) al basale e -0,3 ( $\pm$  0,5; N = 12) alla settimana 52.

I risultati di questo studio suggeriscono un profilo rischio/beneficio favorevole per elosulfase alfa in pazienti pediatriche affette da Morquio A con meno di 5 anni di età. L'intervento precoce con elosulfase alfa ha prodotto una diminuzione della KS urinaria e sembra aver migliorato la crescita. La fase di estensione di questo studio fornirà dati più completi sugli effetti di crescita e di altri benefici a lungo termine in questi pazienti.

**Parole chiave:** Morquio A, Elosulfase alfa, Pazienti pediatriche

**Conflitto di interessi:** Drs. Jones, Harmatz, Bialer e Parini sono gli investigatori principali per questo trial. Dr. Harmatz è consulente e speaker per BioMarin e ha ricevuto sovvenzioni da BioMarin. Il dottor Parini è consulente e speaker per BioMarin. Dr Jones è un consulente / speaker per BioMarin e ha ricevuto un sostegno. Ken Martin, Ke Yang e Adam Shaywitz sono dipendenti e azionisti di BioMarin. Hui Wang è un consulente per BioMarin. Il disegno dello studio, la raccolta, l'analisi e l'interpretazione dei dati, la preparazione del manoscritto e la decisione di sottoporre l'articolo per la pubblicazione sono stati sostenuti da BioMarin Pharmaceutical Inc.

#### **Riferimenti bibliografici:**

Simon A Jones; Martin Bialer; Rossella Parini; Ken Martin; Hui Wang; Ke Yang; Adam J Shaywitz; Paul Harmatz. *Safety and clinical activity of elosulfase alfa in pediatric patients with Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IVA) less than 5 years*. International Pediatric Research Foundation, Inc. 2015.

### **Sicurezza ed efficacia della digossina: revisione sistematica e metanalisi di dati da trial osservazionali e controllati**

*A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi*

Lo scompenso cardiaco e la fibrillazione atriale sono due patologie emergenti del 21° secolo. Nonostante i notevoli progressi nella gestione di entrambe le condizioni, esistono ancora delle controversie riguardanti alcuni dei farmaci più utilizzati, tra cui i beta-bloccanti e i glicosidi cardiaci. L'uso della digossina, ampiamente usata nello scompenso cardiaco per il suo effetto inotropo positivo e nella fibrillazione atriale per l'effetto cronotropo negativo, è oggi diminuito, in parte a causa delle preoccupazioni circa la sicurezza in seguito alla pubblicazione di studi osservazionali che riportavano un aumento della mortalità. Al contrario, il più grande studio randomizzato controllato sull'uso della digossina nello scompenso cardiaco (studio DIG) ha mostrato effetti neutri sulla mortalità e una riduzione dei ricoveri in ospedale, rispetto al placebo, così come una diminuzione della mortalità tra i pazienti con basse concentrazioni sieriche di digossina. I risultati di diversi studi randomizzati più piccoli erano coerenti con

questi risultati, dimostrando che la digossina migliora i sintomi e previene il peggioramento clinico. Per quanto riguarda la fibrillazione atriale, tuttavia, non esistono le stesse prove sperimentali, e la confusione sul fatto che la digossina sia veramente legata a prognosi sfavorevole ha portato alla retrocessione del suo utilizzo di digossina nelle linee guida della pratica clinica. Due recenti meta-analisi hanno sostenuto questo punto di vista, ma sono state basate esclusivamente su una piccola selezione di studi osservazionali, sottolineando la necessità di una valutazione più completa. Inoltre, la constatazione che i beta-bloccanti non hanno alcun impatto prognostico nei pazienti con insufficienza cardiaca e concomitante fibrillazione atriale ha riproposto interrogativi sulle alternative disponibili per i medici. Inoltre, esistono dei bias di prescrizione a carico della digossina, in quanto i medici sono stati addestrati ad utilizzarla solo nei pazienti più gravi. Sono stati proposti dei fattori di correzione, che però sfociano talvolta in risultati confondenti. Ad esempio, con lo stesso insieme di dati, 3 analisi post hoc dello studio AFFIRM hanno riportato diverse conclusioni per quanto riguarda la sicurezza delle prescrizioni di digossina.

In considerazione della potenziale utilità della digossina nello scompenso cardiaco e nella fibrillazione atriale, e nel tentativo di risolvere l'incertezza sul profilo di tollerabilità, questo studio ha valutato l'efficacia e la sicurezza della digossina attraverso una metanalisi completa di tutti gli studi osservazionali e sperimentali disponibili.

Sono stati analizzati tutti gli studi che hanno esaminato i risultati comparativi con digossina e controllo (placebo o nessun trattamento), a prescindere dal disegno dello studio. Tutti gli esiti cardiovascolari e tutte le popolazioni sono stati inclusi. Sono stati esclusi gli studi che non hanno fornito risultati comparativi o non sono stati pubblicati come articoli full text in inglese. Le definizioni di insufficienza cardiaca, fibrillazione atriale, malattia coronarica, infarto miocardico utilizzate da ogni singolo studio sono state accettate. Sono stati analizzati i database Medline (dal 1960 a luglio 2014), Embase (dal 1980 a luglio 2014), e la Cochrane Library (fino al luglio 2014). La strategia di ricerca comprendeva parole chiave e termini MeSH relativi ai glicosidi cardiaci e la morte, ricovero in ospedale, o di altri esiti cardiovascolari.

I dati sono stati estrapolati ed analizzati da 2 esaminatori indipendenti. Sono stati estratti tutti i dati degli studi, compresi i dati grezzi di outcome e quelli delle analisi corrette e derivanti da analisi multivariate, se disponibili. È stata dedicata una particolare attenzione al metodo di analisi (tra cui rapporto di rischio (preferito), odds ratio, o hazard ratio) e la popolazione studiata. Non sono stati inclusi eventuali analisi accessorie se lo studio originale riportava i risultati di mortalità per tutta la popolazione. Quando sono stati valutati più di due bracci di trattamento, sono stati estrapolati solo gli effetti della digossina e nel gruppo placebo. Il rischio di bias è stato valutato con lo strumento Cochrane Collaboration's risk of bias per gli studi clinici controllati randomizzati e lo strumento di valutazione del rischio per gli studi non randomizzati (RoBANS), entrambi utilizzano criteri chiave come bias di selezione, misurazione dell'esposizione, confondenti, completezza dei dati sugli esiti, e la selettività del report.

L'outcome principale predefinito era rappresentato da tutte le cause di mortalità. Gli outcome secondari includevano la mortalità cardiovascolare, il ricovero in ospedale per qualsiasi causa, per cause cardiovascolari e scompenso cardiaco, ictus e infarto del miocardio. Inoltre, è stata analizzata un'eventuale esistenza di un effetto dose-dipendente sugli esiti.

Durante la revisione sistematica, sono stati individuati 52 studi, che includevano 621845 pazienti assegnati al trattamento con digossina o di controllo e rappresentanti 2248775 pazienti negli anni di follow-up. Nel complesso, 144593 pazienti assumevano digossina (23,3%) rispetto a 476984 dei bracci di controllo (76,7%).

Dei 42 studi, 26 erano retrospettivi o prospettici, 9 erano analisi post-hoc di studi randomizzati, e 7 sono stati randomizzati sulla digossina. La durata del follow-up (media ponderata) è stata  $3,7 \pm 2,4$  anni, con un range di 0.25-8.2 anni. I pazienti trattati con digossina erano più anziani rispetto ai controlli (differenza nella media ponderata di 2,4 anni), presentavano maggiore frequenza di diabete e erano maggiormente trattati con diuretici o farmaci antiaritmici. La frazione di eiezione ventricolare sinistra media era più bassa nei pazienti con digossina (0.33) rispetto ai controlli (0.42).

Il rischio di bias è risultato proporzionale alla potenza dello studio, con il minore rischio di bias osservato negli studi randomizzati e controllati. Non c'è stata evidenza di effetti dei piccoli studi o bias di pubblicazione nei singoli gruppi di analisi o in seguito all'unione di tutti i gruppi

analizzati (tutti  $p > 0.1$ ). La metanalisi è risultata idonea a 5 outcome: mortalità per tutte le cause, mortalità cardiovascolare, tutti le causa di ricovero ospedaliero, ricoveri ospedalieri cardiovascolari, e ricoveri ospedalieri per scompenso cardiaco.

41 studi sono risultati idonei alla meta-analisi della mortalità per tutte le cause. Questi studi hanno portato a 75 analisi separate, con un totale complessivo di 999994 pazienti e 4006210 negli anni di follow-up in 4 sottotipi di analisi. È stata eseguita una regressione esplorativa dell'effetto dei bias dello studio sulla mortalità generale causata da digossina rispetto al controllo. Questa analisi ha confermato che gli studi bias più alto mostravano una maggiore associazione tra digossina e morte ( $p < 0.001$ ).

I tassi di mortalità non corretti dovuti alla digossina o nei controlli erano disponibili in 33 analisi osservazionali ( $n = 331935$ ). Il rapporto di rischio per la mortalità per tutte le cause era 1.76 ( $p < 0.001$ ). C'era sostanziale eterogeneità tra gli studi ( $> 90\%$ ;  $p = 0.001$ ). Negli studi riguardanti solamente insufficienza cardiaca e/o fibrillazione atriale, il rapporto di rischio era 1,33 (1,19-1,50;  $p < 0.001$ ) rispetto a 2,61 (2,12-3,22;  $p < 0.001$ ) per le altre popolazioni di pazienti. In 28 studi che hanno fornito i dati grezzi, 18161/69763 (26,0%) pazienti sono morti nel gruppo digossina rispetto a 37563/200266 (18,8%) nel braccio di controllo.

Studi con piccole differenze nella percentuale di pazienti con diabete, così come quelli trattati con diuretici e farmaci antiaritmici, hanno riportato una minore differenza di mortalità tra la digossina e il controllo. L'età al basale e l'anno di pubblicazione hanno influenzavano in modo significativo il rischio comparativo di morte tra pazienti trattati con digossina e controllo.

I dati di mortalità corretti erano disponibili in 22 studi osservazionali ( $n = 245049$ ). Rispetto al controllo, la digossina è stata associata ad un aumentato rischio di morte (risk ratio 1,61, intervallo di 1,31-1,97,  $p < 0.001$ ; hazard ratio 1,17, 1,07-1,29,  $p = 0.001$ ). Negli studi che hanno arruolato solo pazienti con insufficienza cardiaca e/o fibrillazione atriale, il rischio di morte associato all'uso digossina era al limite della significatività (hazard ratio 1,16, 1,05-1,28;  $p = 0,04$ ). Tredici analisi ( $n = 414604$ ) hanno utilizzato un'analisi di propensity matching. L'uso della digossina è stato associato ad un piccolo aumento del rischio di morte, rispetto al controllo, negli studi che ha segnalato il rapporto di rischio (1,18, intervallo 1,09-1,26;  $p < 0.001$ ). Non è stata riportata nessuna associazione significativa negli studi con hazard ratio (1,07, intervallo 0,96-1,19;  $P = 0.20$ ). In studi di pazienti con insufficienza cardiaca e/o fibrillazione atriale, ci sono stati risultati simili per i rapporti di rischio (1,18, 1,10-1,27;  $p < 0.001$ ), ma nessuna differenza nella mortalità negli studi che riportano hazard ratio (1,00, 0,84 a 1,20;  $P = 0.99$ ).

Sono stati inclusi, inoltre, 7 trial randomizzati e controllati ( $n=8406$ ): non ci sono state differenze nella mortalità tra i pazienti randomizzati a ricevere digossina o placebo (risk ratio 0,99, intervallo 0,93-1,05;  $P = 0,75$ ). Tutti e sette questi studi sono stati condotti in pazienti con insufficienza cardiaca. È importante sottolineare che non vi era alcuna evidenza di eterogeneità tra gli studi ( $P = 0.97$ ).

Infine, è stata condotta un'analisi post-hoc, comprendente 2 analisi di dati osservazionali grezzi, 2 con dati osservazionali corretti e 2 analisi di propensity matching, per valutare l'effetto della digossina sulla mortalità dei pazienti con contemporaneo scompenso e fibrillazione atriale ( $n=46274$ ; 139769 pazienti negli anni di follow-up): la digossina non risultava associata al rischio di mortalità in questi pazienti. Erano disponibili dati limitati per la mortalità cardiovascolare. Nei pazienti con insufficienza cardiaca e/o fibrillazione atriale, 5 studi randomizzati ( $n=8068$ ) non hanno trovato associazioni tra l'uso di digossina e la morte cardiovascolare (risk ratio 1,01;  $P = 0.82$ ). Al contrario, i dati cumulati di uno studio osservazionale con dati corretti e due studi osservazionali non corretti in altre popolazioni di pazienti ( $n = 11 399$ ) rivelano un aumento del rischio di morte cardiovascolare (risk ratio 2.53;  $P = 0.025$ ). La digossina è stata associata ad una piccola ma significativa riduzione di tutte le cause di ricovero in ospedale in tutti i tipi di studio (rapporto di rischio complessivo 0,92;  $p < 0.001$ ), così come a tassi significativamente più bassi di ricoveri legati a malattie cardiovascolari e scompenso cardiaco. Non si sono avute prove di aumento o riduzione di altri eventi cardiovascolari con digossina, come infarto miocardico o ictus incidente. Le informazioni limitate sulla dose di digossina suggeriscono che basse concentrazioni di digossina nel siero di tra 0.5 e 0.9 ng/mL sono state associate con una migliore prognosi, mentre concentrazioni più alte erano correlata ad un aumento della mortalità.

La digossina è associata ad un effetto neutro sulla mortalità negli studi randomizzati e ad un

minor tasso di ricoveri in ospedale in tutti i tipi di studio. Indipendentemente dalle analisi statistiche, i pregiudizi di prescrizione limitano il valore dei dati osservazionali.

Ci sono alcuni limiti segnalati: in primo luogo, vi è una discrepanza comprensibile tra le dimensioni del campione dei dati randomizzati e quelli osservazionali. In secondo luogo, sia l'insufficienza cardiaca che la fibrillazione atriale hanno un ampio spettro clinico, dalla malattia asintomatica ad un grave condizione incontrollata. Le definizioni di scompenso cardiaco e fibrillazione atriale variava nei diversi studi, e non si possono, pertanto, escludere errori di classificazione. Anche se alcuni studi hanno riportato la fase di scompenso cardiaco, la frazione di eiezione ventricolare sinistra e il tipo di fibrillazione atriale, molti studi non lo hanno fatto. In terzo luogo, a causa delle differenze previste nel disegno dello studio e delle popolazioni, è stato pre-specificato un modello a effetti casuali. Anche se è stata notata una sostanziale eterogeneità per tutte le cause di mortalità tra gli studi osservazionali, questo non è risultato evidente nella meta-analisi dei trial controllati e randomizzati. Inoltre, non è stato possibile effettuare una meta-analisi della concentrazione sierica di digossina, del dosaggio del tipo di glucoside cardiaco prescritto (digossina, digitale o digitossina) a causa dei dati insufficienti. Infine, a causa di una mancanza di dati randomizzati in pazienti con fibrillazione atriale senza insufficienza cardiaca, gli autori non hanno potuto commentare l'impatto prognostico della digossina in questi pazienti. I dati di questo studio sono limitati poiché soltanto il 30%- 50% dei pazienti con fibrillazione atriale avevano anche insufficienza cardiaca, e l'insufficienza cardiaca con frazione d'eiezione preservata, in particolare, è sotto-diagnosticata.

**Parole chiave:** digossina, efficacia e sicurezza, revisione sistematica

**Conflitto di interesse:** diversi autori dello studio hanno ricevuto supporti e grant da diverse aziende farmaceutiche.

#### **Riferimento bibliografico**

Ziff OJ. et al. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ* 2105;351:h4451.

### **Uno studio osservazionale, prospettico, nella pratica clinica quotidiana su pazienti con fibrillazione atriale trattati con rivaroxaban per la prevenzione dell'ictus**

*A cura del Prof. Domenico Motola*

La fibrillazione atriale colpisce circa il 2% della popolazione europea e la sua prevalenza è in crescita a causa dell'invecchiamento della popolazione e della presenza di patologie concomitanti. L'ictus è una delle conseguenze più gravi della FA, tuttavia l'uso degli anticoagulanti orali può ridurre notevolmente la sua occorrenza. Recentemente, al tradizionale utilizzo per questo scopo del warfarin (un antagonista della vitamina K) si sono aggiunte nuove molecole orali con meccanismo d'azione diverso e con un profilo di efficacia e sicurezza considerato sovrapponibile al warfarin nella prevenzione dell'ictus in pazienti con FA non valvolare. Al momento, questi farmaci sono raccomandati in alternativa al warfarin e, come per tutti i nuovi farmaci, le evidenze scientifiche sul loro rapporto beneficio/rischio si rendono man mano disponibili sebbene manchino ancora informazioni prospettiche provenienti da ampi campioni di pazienti. Ciò è riconosciuto anche dall'Agenzia Europea dei medicinali (EMA) che, nell'ambito dei programmi di sviluppo post-autorizzativo di questi farmaci, ha raccomandato l'esecuzione di studi prospettici osservazionali per ottenere informazioni dalla pratica clinica quotidiana.

#### **Obiettivi**

L'obiettivo dello studio è la valutazione della efficacia e della sicurezza del rivaroxaban nella prevenzione dell'ictus in soggetti con FA non valvolare nella pratica clinica quotidiana.

#### **Disegno dello studio**

Studio osservazionale, prospettico, non interventistico eseguito in pazienti di età pari o superiore a 18 anni con diagnosi di fibrillazione atriale non valvolare con prima prescrizione di rivaroxaban. I pazienti dovevano fornire il consenso informato. La decisione sulla prescrizione del farmaco era a discrezione del medico curante, compreso il dosaggio e la durata della terapia. Secondo la scheda tecnica del prodotto, il rivaroxaban deve essere somministrato alla dose di 20 mg al giorno nei pazienti con funzionalità renale normale o lievemente compromessa e alla dose di 15 mg al giorno in coloro con insufficienza renale da moderata a severa. Dopo la visita iniziale, la raccolta dati al follow-up è stata prevista al momento della dimissione, se applicabile, e successivamente ogni 3 mesi fino a un anno. Per i pazienti che sospendevano il trattamento prima di un anno di follow-up, il periodo di osservazione terminava 30 giorni dopo l'ultima dose di rivaroxaban.

### **End-point**

L'end-point primario ha valutato la sicurezza del rivaroxaban in termini di eventi avversi (*Adverse events*, AE) eventi avversi gravi (*Serious adverse events*, SAE), compresi eventi emorragici maggiori e morte per qualsiasi causa. Altri esiti secondari includevano eventi tromboembolici sintomatici (ictus, attacco ischemico transitorio, infarto miocardico, e altri eventi emorragici minori). I casi di emorragia intracranica compatibili con la definizione di ictus sono stati classificati sia come ictus sia come esiti emorragici maggiori. Ulteriori esiti includevano la persistenza del trattamento, la soddisfazione del paziente (mediante questionari standardizzati), l'utilizzo di risorse sanitarie e altre informazioni sull'interruzione del trattamento e sugli altri interventi come la gestione dei casi di ictus e di emorragia.

### **Risultati**

Dal giugno 2012 al dicembre 2013 sono stati osservati 10.934 pazienti, dei quali 6785 arruolati da 311 centri in Europa, Israele e Canada. Dopo esclusione di un paziente che non aveva assunto rivaroxaban, l'analisi è stata eseguita su 6784 pazienti di cui 5336 (78,8%) esposti al dosaggio da 20 mg al giorno, 1410 (20,8%) esposti a 15 mg al giorno e per i restanti l'informazione sul dosaggio non era disponibile. Il periodo medio di osservazione è stato di 329 giorni. L'età media dei pazienti era di 71,5 anni e il 59% del campione era rappresentato da pazienti maschi. Le comorbilità sono state frequenti, infatti il 74,7% del campione era affetto da ipertensione, il 19,6% da diabete e il 19% aveva avuto in passato un ictus. Il punteggio CHADS<sub>2</sub><sup>1</sup> medio è stato pari a 2 (rischio moderato di ictus) mentre il punteggio CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc<sup>1</sup> è stato pari a 3,4 (rischio elevato di ictus). La maggior parte dei pazienti (96,1%) non ha subito nessuno degli esiti principali previsti. Si sono verificati 142 eventi emorragici maggiori in 128 pazienti (2,1 eventi ogni 100 pazienti-anno). L'incidenza di eventi emorragici fatali è stata di 0,2 eventi ogni 100 pazienti-anno, l'incidenza di eventi emorragici gastrointestinali di 0,9 eventi ogni 100 pazienti-anno. Sono stati registrati 43 casi di ictus (0,7 eventi ogni 100 pazienti-anno). I casi di decesso per qualsiasi causa sono stati 118 (1,9 eventi ogni 100 pazienti-anno) e sono stati dovuti principalmente a cause cardiovascolari, in particolare insufficienza cardiaca, e cancro. L'incidenza degli eventi emorragici maggiori è aumentata con l'età passando da 0,9 eventi ogni 100 pazienti-anno per i soggetti con meno di 65 anni a 1,7 eventi ogni 100 pazienti-anno in pazienti con età compresa tra 65 e 75 anni, fino a 3,2 eventi ogni 100 pazienti-anno in coloro con oltre 75 anni. Gli esiti emorragici e la mortalità per tutte le cause sono risultati superiori nei soggetti a maggior rischio di ictus. La persistenza al trattamento è rimasta alta nell'arco del periodo di osservazione (un anno) con un tasso di interruzione del trattamento pari al 20,1% e il motivo principale di interruzione era dovuto al manifestarsi di un AE. Il tasso di soddisfazione da parte dei pazienti verso il trattamento è stato pari al 75,1%.

### **Discussione**

Gli studi come lo XANTUS completano i dati provenienti dagli studi clinici pilota con dati della pratica clinica quotidiana. Lo studio XANTUS è il primo studio internazionale, prospettico, non interventistico che abbia valutato l'uso dei nuovi anticoagulanti orali in un ampio campione di pazienti con fibrillazione atriale non valvolare. Rispetto ai principali studi clinici del rivaroxaban (ROCKET AF) nei quali il rischio medio CHADS<sub>2</sub> dei pazienti era di 3,5 e circa il 55% aveva già avuto un ictus, nel presente studio i pazienti avevano un rischio di partenza più basso (CHADS<sub>2</sub> medio pari a 2) con il 19% di soggetti che avevano già avuto un ictus. L'incidenza di ictus nei pazienti sotto anticoagulante nella pratica clinica quotidiana è stata inferiore rispetto a

quella osservata nei trial clinici (0,7 vs 1,7 eventi ogni 100 pazienti-anno), così come il tasso di altri eventi tromboembolici e i decessi per tutte le cause e altri ancora. Durante lo studio, il ricorso a farmaci in grado di neutralizzare l'effetto anticoagulante è stato basso. Per quanto riguarda i dati di persistenza al trattamento, i dati osservati nello studio XANTUS sono stati superiori a quelli osservati con gli antagonisti della vitamina K e in linea con altri studi osservazionali. Tra i limiti dello studio, gli autori riconoscono la possibilità di bias dovuti alla presenza di un singolo braccio nonché il carattere in aperto dello studio medesimo. Tra i vantaggi, le dimensioni del campione e il disegno prospettico che consente una migliore completezza e qualità dei dati raccolti rispetto al disegno retrospettivo.

### Conclusioni

I risultati di questo primo studio osservazionale internazionale, prospettico sull'uso di rivaroxaban hanno dimostrato che il tasso di ictus e i casi di sanguinamenti maggiori nei pazienti esposti a rivaroxaban sono più bassi nella pratica clinica quotidiana rispetto a quelli riscontrati durante i trial clinici.

### Parole chiave

Anticoagulanti, fibrillazione atriale, pratica clinica quotidiana, rivaroxaban, ictus, tromboembolismo.

### Conflitti d'interesse

Lo studio è stato sponsorizzato dalla Bayer HealthCare Pharmaceuticals e dalla Janssen Research & Development, LLC. I costi per la pubblicazione Open Access del manoscritto sono stati sostenuti dalla Chameleon Communications International. Tutti gli autori dichiarano numerosi conflitti di interessi o sono dipendenti di case farmaceutiche.

### Note

1 CHADS<sub>2</sub> = Congestive heart failure, Hypertension, Age >75 years, Diabetes mellitus, prior Stroke 2 or transient ischemic attack, or thromboembolism. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, come prima + malattia cardioVAScolare (comprendendo la coronaropatia, il pregresso infarto miocardico acuto, l'arteriopatia periferica, la placca aortica) o il sesso femminile.

Lo studio clinico XANTUS è stato registrato presso il sito [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) con codice identificativo NCT01606995.

### Riferimento bibliografico

Camm AJ, Amarenco P, Haas S, Hess S, Kirchhof P, Kuhls S, van Eickels M, Turpie AG; XANTUS Investigators. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. Eur Heart J. 2015 Sep 1.

## Efficacia e sicurezza di metformina o dei contraccettivi orali o della loro combinazione nella sindrome da ovaio policistico

A cura del Dott. Luca Gallelli

La sindrome da ovaio policistico (PCOS) è una endocrinopatia che interessa il 10% delle donne in età riproduttiva, caratterizzata da disfunzioni ovulatorie, iperandrogenismo, e ovaie policistiche.

In tale sindrome, obesità, insulino resistenza ed iperinsulinemia rappresentano fattori di rischio per lo sviluppo di diabete tipo II, iperlipidemie, ipertensione, steatosi epatica e apnee notturne. Il trattamento farmacologico include farmaci insulino sensibilizzanti e contraccettivi orali.

In questa review è stata valutata l'efficacia e la sicurezza di metformina, contraccettivi orali o di una loro combinazione in donne con PCOS.

La review ha valutato i lavori pubblicati in inglese e presenti su pubmed e scopus. Le parole chiave utilizzate per ricercare i lavori sono state: metformina, contraccettivi orali ed ovaio policistico. La bibliografia degli articoli trovati è stata utilizzata per la ricerca di altri lavori scientifici. Due reviewers indipendenti hanno valutato articoli e abstract che soddisfacevano i criteri di inclusione.

I criteri di inclusione comprendevano: studi prospettici, donne in età riproduttiva con PCOS, utilizzo di metformina o contraccettivi orali per il trattamento di PCOS, infine gli articoli selezionati dovevano avere come endpoint i parametri endocrini o metabolici.

Di 154 studi inizialmente selezionati (145 in pubmed, 9 in scopus), solo 8 soddisfacevano i criteri di inclusione e pertanto sono stati inclusi nella review. In particolare, 95 lavori sono stati esclusi perché non erano studi clinici (92 in pubmed, 3 in scopus), 50 perché non soddisfacevano i criteri di inclusione nel titolo o nell'abstract (45 in pubmed, 5 in scopus) ed 1 perché era un duplicato.

Gli 8 studi inclusi hanno arruolato un totale di 313 donne con PCOS (range di età 20-31 anni), di queste 81 sono state trattate con metformina (1-2 gr/die), 136 con contraccettivi orali (etinilestradiolo 35 µg e ciproterone acetato 2 mg) e 96 con la combinazione metformina+contraccettivi orali.

Due studi hanno avuto una durata di 3 mesi, uno di 4 mesi, 4 di 6 mesi ed uno di 12 mesi. I risultati dei trials clinici inclusi nello studio documentano che la metformina è stata capace di indurre una riduzione della massa di peso corporeo, mentre i contraccettivi orali in monoterapia hanno indotto un incremento di tale valore. Inoltre, metformina e contraccettivo orali hanno indotto una riduzione dei livelli dei lipidi ma non hanno modificato i livelli di insulina plasmatici. Gli eventi avversi sono stati registrati in tutti i gruppi di trattamento ed 11 pazienti hanno interrotto il trattamento. Di questi 5 pazienti trattati con metformina hanno interrotto lo studio per lo sviluppo di nausea e diarrea mentre 6 pazienti trattati con estroprogestinici hanno interrotto lo studio per lo sviluppo di cefalea, ipertensione e metrorragia.

Dai risultati della review si evince che metformina e contraccettivi orali sono efficaci nel trattamento della PCOS, Comunque, dato il basso numero di studi e di pazienti coinvolti, sono necessari studi prospettici randomizzati e su un numero maggiore di pazienti per definire il profilo di efficacia e tollerabilità di queste molecole.

**Parole chiave:** metformina, contraccettivi orali , sindrome dell'ovaio policistico

**Conflitto di interessi:** gli autori non sembrano avere conflitto di interessi.  
Lo studio non è stato sponsorizzato.

#### Riferimenti bibliografici

Yang and Choi. Efficacy and safety of metformin or oral contraceptives, or both in polycystic ovary syndrome. Therapeutics and Clinical Risk Management 2015;11 1345-1353.

### Caratteristiche farmacologiche dei biosimilari anti-TNF nelle malattie infiammatorie croniche intestinali

A cura del Dott. Andrea Ballerini

Gli anticorpi monoclonali anti-tumour necrosis factor (anti-TNF) sono efficaci nel trattamento di pazienti affetti da artrite reumatoide (rheumatoid arthritis, RA), spondilite anchilosante (ankylosing spondylitis, AS), artrite psoriasica, psoriasi e malattie infiammatorie croniche intestinali (inflammatory bowel diseases, IBD) come il morbo di Crohn (Crohn disease, CD) e colite ulcerosa (ulcerative colitis, UC). Con la scadenza della protezione brevettuale, possono entrare in commercio versioni biosimilari dei seguenti composti di natura biotecnologica. Vista la complessità molecolare degli anticorpi monoclonali (mAb), la similitudine di sequenze amminoacidiche non implica la completa uguaglianza di proprietà biologiche. Differenti linee cellulari, condizioni di crescita e processi di purificazione possono portare a composti con differenze nei livelli di glicosilazione, fosforilazione, solfatazione o di altre modifiche post-traslazionali che possono influire sull'efficacia, la sicurezza e l'immunogenicità.

Il concetto di biosimilare non è nuovo, in quanto già dal 2005 alcuni composti di natura proteica sono stati commercializzati con differenti processi di produzione, quali la somatotropina, la follitropina, il filgrastim e l'eritropoietina. Tutte queste molecole però sono

composti di peso molecolare più basso rispetto ai mAb ( $\approx 150$  kDa), con meccanismo di azione ben definito dal legame recettoriale unico e da una prevedibile relazione farmacocinetica/farmacodinamica (PK/PD).

Le variabili di risposta ai mAb non sono completamente chiare, e le caratteristiche della patologia trattata, nonché le comorbidità, le concomitanti terapie e il profilo di rischio di immunogenicità, rendono il quadro altamente imprevedibile.

Nel 2013 sono stati approvati dalla European Medicines Agency (EMA) per la UC ed il CD nel bambino e nell'adulto due biosimilari del Remicade (infliximab; Janssen Biologics), il CT-P13 (infliximab; Celltrion Inc.) e l' Inflectra (infliximab; Celltrion Inc.) basandosi sui dati clinici ottenuti nella artrite reumatoide e nella spondilite anchilosante. L'interesse nei biosimilari è alto in quanto potrebbero portare alla riduzione del costo dei farmaci biologici fino al 70% e stime finanziarie prevedono che nel 2018 il 40% del mercato dei mAb sarà composto da biosimilari, in particolare da farmaci anti-TNF quali l'infliximab e l'adalimumab, attualmente in avanzato sviluppo clinico o fase di registrazione.

In questo lavoro viene riportata una revisione sugli aspetti farmacologici, la sicurezza, l'efficacia comparativa e le recenti politiche regolatorie dei biosimilari nel trattamento delle IBD.

Per condurre la seguente revisione è stata effettuata una ricerca attraverso PubMed, usando i seguenti termini individuali o in combinazione: 'biosimilars,' 'CT-P13,' 'Crohn's disease,' 'inflammatory bowel disease,' 'ulcerative colitis,' 'anti-TNFa therapy,' 'infliximab,' 'adalimumab,' 'pharmacokinetics,' 'immunogenicity'. Sono stati poi considerati eventuali abstract della European Crohns and Colitis Organisation (ECCO) e della Digestive Disease Week 2015.

#### **Bioequivalenza ed efficacia comparativa**

Due grossi studi prospettici, randomizzati, controllati, in doppio cieco e multicentrici hanno valutato l'efficacia, la sicurezza e l'immunogenicità comparata di CT-P13 e infliximab: il PLANETAS ed il PLANETRA. Il PLANETAS ha randomizzato pazienti con AS attiva a ricevere 5 mg/kg di CT-P13 ( $n = 125$ ) o infliximab ( $n = 125$ ). I due composti hanno mostrato bioequivalenza in termini di farmacocinetica e immunogenicità, valutata come formazione di anticorpi anti-farmaco (anti-drug antibody, ADA). L'efficacia, valutata come un 20% o 40% di miglioramento della risposta terapeutica a 30 settimane con le scale Assessment in Ankylosing Spondylitis International Working Group criteria (ASAS20 e ASAS40), è stata comparabile (70.5% e 51.8% per il CT-P13 e 72.4% e 47.4% per infliximab rispettivamente).

Nello studio PLANETRA, arruolante pazienti con RA attiva dopo fallimento di terapia con metotrexato (MTX), sono stati trattati pazienti con 3 mg/kg di CT-P13 ( $n = 302$ ) o infliximab ( $n = 304$ ) in combinazione con MTX. Lo studio ha mostrato bioequivalenza e comparabilità anche nella risposta farmacodinamica di parametri come la proteina C reattiva, velocità di sedimentazione eritrocitaria, anti-peptide ciclico citrullinato (anti-CCP) e titolo del fattore reumatoide.

Sono meno numerosi i dati riguardanti pazienti trattati per IBD con CT-P13. Uno studio retrospettivo multicentrico arruolante pazienti anti-TNF naïve con CD ( $n = 32$ ) ha mostrato livelli di risposta clinica e remissione del 90.6% e 68.8% alla 2° settimana e del 95.5% (21/22) e 77.3% (17/22) alla 30° settimana. Lo stesso studio ha arruolato anche pazienti con UC ( $n = 42$ ) ottenendo tassi di risposta clinica e remissione rispettivamente del 76.2% e 19.0% alla 2° settimana e 91.3% (21/23) e 47.8% (11/23) alla 30° settimana.

Altri studi non randomizzati e controllati presentati in abstract hanno mostrato risultati contrastanti nel paragone tra CT-P13 ed infliximab, ma sono di difficile interpretazione e discutibile validità per la loro piccola casistica.

Sono disponibili pochi studi sulla guarigione della mucosa nei pazienti con UC, valutata con il Mayo endoscopic score. Il grado di guarigione alla fine della terapia d'induzione mostrato in uno studio retrospettivo è stato del 58.3% (14/24) all'8° settimana e del 66.7% (4/6) alla 30° settimana, mentre un altro ha mostrato valori di risposta del 78% (7/9).

Nel maggio 2014 è iniziato in Ungheria uno studio prospettico, nazionale, multicentrico, osservazionale sulla sicurezza e l'immunogenicità del CT-P13 usato in induzione e mantenimento nella UC e nel CD. Nei 141 pazienti arruolati finora (90 CD e 51 UC) è stata vista una riduzione dell'ileocolite e della malattia perianale, nonché una riduzione dell'indice di

attività del Crohn (CDAI). Sono state notate 6 reazioni allergiche, in particolare in pazienti precedentemente trattati con anti-TNF.

### **Farmacocinetica**

Nello studio PLANETAS è stata valutata la curva di concentrazione nel tempo (AUC) alla steady state, la concentrazione massima (C<sub>max</sub>), la concentrazione a valle, la clearance, il volume di distribuzione e l'emivita del CT-P13 rispetto all'infliximab, mantenendo il range di bioequivalenza del 80–125%.

I parametri farmacocinetici erano invece un endpoint secondario del PLANETRA, dove sono stati riscontrati livelli comparabili di C<sub>max</sub> dopo ogni infusione delle prime 6 dosi del trattamento. Non ci sono studi di farmacocinetica dei biosimilari nelle IBD.

Inoltre non è ancora chiara l'affidabilità degli attuali test di valutazione della concentrazione di infliximab, in quanto la variabilità tra differenti preparati nell'avidità e specificità di epitopo possono influire sulla risposta.

### **Immunogenicità**

L'immunogenicità è un fenomeno multifattoriale influenzato dalle caratteristiche del paziente, quali il background genetico, l'etnicità, il tipo di patologia e dalla modalità di trattamento, in particolare in base alla via di somministrazione del mAb, la dose, e l'eventuale combinazione con altri farmaci immunosoppressori.

Normalmente la presenza e la concentrazione di ADA viene valutata con test di laboratorio di immunogenicità (ELISA, radioimmunologia o cromatografia liquida ad alta pressione) che richiedono però una validazione specifica per ogni biosimilare.

Nei grossi studi clinici precedenti comparanti l'infliximab con il CT-P13 (PLANETAS e PLANETRA) sono stati notati pari livelli di immunogenicità, valutati con metodiche, con livelli compresi tra circa il 10% ed il 50% in base alla settimana di trattamento e la presenza di concomitanti immunosoppressori. Ben-Horin et al. hanno riportato la cross-reattività degli ADA per l'infliximab in uno studio valutante 125 campioni di siero di pazienti con IBD (n = 42) o controllo (n = 14). Tutti i sieri sono stati rianalizzati con un anti-lambda ELISA con due preparazioni di CT-P13. I 69 sieri dei pazienti con IBD positivi per ADA rivolti verso l'infliximab hanno mostrato cross-reattività (valori di r compresi tra 0.92 e 0.99, p < 0.001, Spearman test), mentre nessuno dei sieri del gruppo di controllo o con IBD senza ADA ha mostrato specificità di reazione per CT-P13. Stessi risultati sono stati notati usando test di competizione di legame con il TNF, suggerendo la presenza di epitopi dominanti comuni bersagliati da entrambi i farmaci. La presenza di altri farmaci nel campione di siero per la valutazione di ADA può portare alla sottostima dei livelli di ADA per competizione aspecifica di interazione con gli epitopi di interesse.

### **Aspetti regolatori**

L'approvazione di biosimilari da parte della FDA (Food and Drug Administration) e dell'EMA richiede la presenza di studi clinici di bioequivalenza con l'originator e l'aggiunta di studi non-clinici e clinici dimostranti la comparabilità di PK, efficacia, sicurezza ed immunogenicità.

Ciononostante rimangono controverse le possibilità di estrapolare informazioni sulla intercambiabilità in differenti condizioni cliniche. Numerose società professionali hanno rilasciato dichiarazioni contrastanti a seguito del parere positivo dell'EMA sulla possibilità di utilizzare informazioni cliniche ottenute in differenti condizioni per estrapolare la validità clinica dei biosimilari nelle forme di IBD pediatriche e dell'adulto. I membri del Working Party on Similar Biological Medicinal Products (BMWP) del Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) hanno risposto a queste dichiarazioni sostenendo che attualmente non sono stati riscontrati problemi di farmacocinetica o sicurezza specifici per le IBD, inoltre i test in vitro ed ex-vivo di comparabilità dei biosimilari hanno mostrato notevole correlazione tra le differenti formulazioni.

### **Interscambiabilità**

La completa interscambiabilità di prodotti biosimilari senza prescrizione medica desta qualche preoccupazione nella pratica clinica, in quanto non si hanno ancora certezze di sicurezza ed efficacia comparabili ed inoltre renderebbero difficile la tracciabilità del farmaco biologico effettivamente utilizzato. Le linee guida nazionali sono differenti nei vari paesi europei, mentre la FDA non ha ancora approvato biosimilari ma ha espresso un parere di distinzione chiara tra biosimilarità ed interscambiabilità (Biologics Price Competition and Innovation Act, BPCI Act).

Al momento sono presenti solo studi osservazionali o retrospettivi sullo scambio di prodotto biologico dall'originator al biosimilare in corso di terapia, mostrando risultati comparabili,

anche se l'efficacia in uno studio era stata mantenuta nel 92.6% dei pazienti con Crohn e nel 66.7% dei pazienti con colite ulcerosa. Uno studio multicentrico osservazionale pediatrico su 32 pazienti con Crohn di età media di 11.1 anni (range 2.7–15.3), non ha mostrato reazioni infusionali al cambio di terapia o presenza di riacutizzazioni o reazioni avverse dopo 16, 24 e 32 settimane dopo lo switch.

I biosimilari anti-TNF saranno probabilmente utilizzati ampiamente nei pazienti affetti da IBD per la loro probabile efficacia comparabile all'anticorpo monoclonale originator, associata ad un costo minore della terapia. Restano comunque indispensabili studi post-marketing e di farmacovigilanza per valutare la reale interscambiabilità dei prodotti biosimilari.

Il CT-P13 e l'infliximab hanno mostrato bioequivalenza nell'AS e nella RA come efficacia, sicurezza, farmacocinetica ed immunogenicità. I dati relativi all'utilizzo di CT-P13 nelle IBD sono minori e derivano da piccoli studi, registri post-marketing e serie di casistiche cliniche con breve follow-up, ma suggeriscono comparabili risultati rispetto all'infliximab. Sono state però osservate differenze di farmacocinetica, quali la clearance, in differenti condizioni cliniche (UC=0.38 L/day, CD=0.38 L/day rispetto ad AS=0.27 L/day e RA=0.26 L/day). La differente clearance può dipendere dallo sviluppo di differenti ADA dovuti a differenti condizioni, o dalla combinazione con altri immunosoppressori quali l'azatioprina o il MTX. Inoltre ogni test di valutazione degli ADA andrebbe validato per i differenti biosimilari, non avendo pari specificità tra comparator ed originator. I biosimilari hanno mostrato cross reattività con il farmaco originator nel caso dell'infliximab, ma non con altri anti-TNF come l'adalimumab, suggerendo possibili terapie sostitutive cambiando l'anti-TNF usato, piuttosto che passare ad un biosimilare della stessa molecola.

Differenti meccanismi di azione degli anti-TNF in differenti condizioni cliniche rendono meno valida la traslationalità dei risultati ottenuti con la RA alle IBD, obbligando a studi di PK/PD specifici nelle IBD. Sono stati poi osservate similitudine negli effetti apoptotici di infliximab e CT-P13, ma non in test ad alta sensibilità valutanti la citotossicità cellulare anticorpo dipendente. La risposta clinica e biologica ad infliximab può dipendere anche da fattori genetici quali il genotipo FccR3A-158V/V nei pazienti con morbo di Crohn.

Pari sicurezza è stata dimostrata tra CT-P13 e infliximab in pazienti con AS ed RA trattati con dosi di 5 e 3 mg/kg alle settimane 0, 2, 6 ed ogni 8 settimane dopo, fino alla 30° settimana. Nel CD e nella UC possono essere necessari diversi regimi terapeutici o dosi maggiori, rendendo i risultati difficilmente paragonabili a quelli ottenuti con AS ed RA.

Per facilitare questi confronti di efficacia nella pratica clinica sono utilissimi studi di farmacovigilanza con registri nazionali che traccino l'utilizzo del composto in base al nome commerciale e non del principio attivo, per evitare ambiguità.

È previsto uno studio multicentrico, doppio cieco, a gruppi paralleli randomizzati e controllati che paragoni la sicurezza e l'efficacia dello switch terapeutico da infliximab a CT-P13, comparato ad una terapia continuata con infliximab per 52 settimane nella RA, AS, CD, UC, artrite psoriasica e nella psoriasi a placche (NOR-SWITCH study - ClinicalTrials.gov NCT02148640).

L'efficacia del monitoraggio terapeutico dell'infliximab nel migliorare il grado di risposta in pazienti con IBD può ritornare utile anche nello sviluppo di regimi terapeutici personalizzati e nel guidare un corretto utilizzo del CT-P13 o altri biosimilari, portando a potenziali risparmi sulla spesa in farmaci biologici.

**Parole chiave:** anti-TNF, farmacologia, biosimilari, malattie infiammatorie croniche intestinali.

**Conflitto di interessi:** Gli autori dichiarano numerosi potenziali conflitti di interesse, segnalati estesamente alla fine dell'articolo.

#### **Riferimenti bibliografici:**

Papamichael K, Van Stappen T, Jairath V, Gecse K, Khanna R, D'Haens G, Vermeire S, Gils A, Feagan BG, Levesque BG, Vande Casteele N

Review article: pharmacological aspects of anti-TNF biosimilars in inflammatory bowel diseases.

Aliment Pharmacol Ther. 2015 Sep 13. doi: 10.1111/apt.13402. [Epub ahead of print]

**Uso clinico dell'interferone (IFN) di tipo I per l'induzione della remissione della colite ulcerosa***A cura di Elena Salvatorelli*

La colite ulcerosa (CU) è un'inflammatione cronica costellata da episodi di acutizzazione della mucosa del colon, accompagnata da diarrea sanguinolenta, dolore addominale e tenesmo. L'inflammatione tipicamente insorge nel colon distale e si estende in direzione prossimale. La causa precisa della malattia non è stata ancora stabilita, ma si pensa che fattori ambientali possano contribuire all'insorgenza della patologia in individui geneticamente predisposti. Da un punto di vista immunologico la CU rappresenta una malattia Th2 "atipica" in quanto si ha un aumento dei livelli circolanti di interferone- $\gamma$  e TNF- $\alpha$ . E' stato ipotizzato che queste anomalie nei livelli circolanti di citochine pro-inflammatorie e anti-inflammatorie possano spiegare o comunque sollevare indizi sulle cause di cronicità di questa malattia. Attualmente la terapia migliore per la CU comprende l'uso di agenti anti-inflammatori come derivati dell'acido 5-amino salicilico, glucocorticoidi, immunosoppressori e farmaci più recenti come gli anticorpi monoclonali contro il TNF- $\alpha$  e l'integrina  $\alpha$ -4 $\beta$ 7. I diversi approcci terapeutici possono differire in efficacia, e soprattutto in tossicità. Gli interferoni (IFN) sono citochine che una volta rilasciate in seguito a stimoli diversi mostrano proprietà immunoregatorie, antivirali e antitumorali e in virtù di queste azioni vengono impiegati con successo nel trattamento di vari disordini infiammatori inclusi la sclerosi multipla e l'epatite virale cronica. Esistono due classi principali di IFN: quello di tipo I e quello di tipo II, e solo recentemente è stata identificata una nuova famiglia di citochine antivirali e di interferoni di tipo III (isoforma  $\lambda$ ). Questa review sistematica cerca di valutare l'uso clinico di IFN di tipo I, primariamente INF- $\alpha$  e IFN- $\beta$ , nell'induzione della remissione in pazienti affetti da CU. E' stato dimostrato che IFN- $\alpha$  aumenta la risposta Th1 e ciò aiuterebbe a ristabilire l'equilibrio Th1/Th2 nelle malattie caratterizzate da predominanza Th2. L'interferone  $\beta$  aumenta l'espressione di IL-10 anti-inflammatoria, inibisce IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$  e aumenta l'attività di linfociti T regolatori e NK (natural killer). Gli effetti collaterali più frequenti in seguito a somministrazione di IFN sono: sintomi simil-influenzali, mal di testa, malessere, alopecia e artralgia. Altri potenziali eventi avversi comprendono rash cutanei, disturbi del comportamento e alterazioni del profilo ematologico. Gli IFN potrebbero anche provocare complicanze autoimmuni come disordini della tiroide, diabete mellito e alopecia. Pertanto, c'è sicuramente bisogno di valutare in maniera critica e sistematica se la terapia con IFN comporti oggettivamente un miglioramento o un peggioramento della CU. Le varie forme di IFN in commercio presentano diversi profili farmacocinetici e richiedono diverse frequenze e modalità di somministrazione, anche in considerazione della loro formulazione standard piuttosto che pegilata. Quest'ultima è caratterizzata da ridotta clearance e prolungata emivita. Gli IFN possono essere somministrati a giorni alterni, tre volte a settimana o una volta a settimana per via sub-cutanea o per iniezione intramuscolare.

L'obiettivo primario di questa review è stato quello di valutare in maniera sistematica l'efficacia della terapia con IFN di tipo I nell'indurre la remissione clinica in pazienti affetti da CU. Gli obiettivi secondari sono stati: determinare il miglioramento della malattia in termini di qualità di vita e valutare gli effetti collaterali associati alla terapia.

Sono stati consultati dati di letteratura medica attraverso MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, registro del gruppo Cochrane IBD/FBD e ClinicalTrials.gov fino all'8 Agosto 2014. La CU è stata di solito diagnosticata attraverso la combinazione di parametri clinici, radiologici, endoscopici e istologici. Sono stati presi in considerazione studi clinici in cui si valutava l'efficacia terapeutica di IFN di tipo I (IFN- $\alpha$  o IFN- $\beta$ ) rispetto a placebo, rispetto a nessun trattamento e rispetto ad altri schemi terapeutici con interferone o farmaci con riconosciuta attività. Non ci sono stati criteri di esclusione basati su tipo, dose o durata del trattamento con IFN. La popolazione reclutata per gli studi includeva pazienti di tutte le età con CU attiva. L'outcome primario era l'induzione della remissione. Gli outcomes secondari includevano: i) tempo di remissione; ii) media nella variazione del punteggio dell'indice di attività della malattia; iii) miglioramenti da un punto di vista clinico, istologico ed endoscopico; iv) miglioramento della qualità di vita; v) comparsa di eventi avversi associati alla terapia. Per valutare il profilo di sicurezza del trattamento con IFN di tipo I sono stati presi in considerazione quattro diversi obiettivi: i) la percentuale dei pazienti che presentava eventi avversi; ii) la percentuale dei pazienti usciti

dagli studi per la comparsa di eventi avversi; iii) la percentuale dei pazienti sottoposti a colectomia; iv) mortalità. Sono stati presi in esame sei studi che soddisfacevano i criteri d'inclusione pre-specificati (517 pazienti). Cinque di questi studi hanno confrontato la terapia con IFN di tipo I con iniezioni di placebo (485 pazienti) e un solo studio valutava la terapia con IFN rispetto a clisteri di prednisolone in pazienti con colite del lato sinistro (32 pazienti). La terapia con IFN di tipo I rispetto al placebo non dava significativi benefici in termini di induzione della remissione clinica e miglioramenti significativi nei pazienti con CU attiva. Infatti, il 36% (87/242) dei pazienti del gruppo trattato con terapia con IFN di tipo I raggiungeva la remissione clinica in 8-12 settimane rispetto al 30% (36/120) dei pazienti trattati con placebo. Inoltre, il 56% (149/264) dei pazienti trattati con terapia con IFN di tipo I presentava miglioramenti clinici in 8-12 settimane rispetto al 48% (77/161) dei pazienti trattati con placebo. Tuttavia questi risultati dovrebbero essere interpretati con cautela in quanto i vari studi si diversificavano per dose, durata del trattamento e tempi fissati per valutare il raggiungimento dell'obiettivo. I pazienti che ricevevano terapia con IFN avevano una probabilità significativamente maggiore di essere esclusi dallo studio clinico a causa dell'insorgenza di eventi avversi rispetto a quelli che ricevevano solo placebo. Nello studio in cui si valutava la terapia con IFN di tipo I rispetto a terapia con clisteri di prednisolone non c'era nessuna differenza significativa tra i gruppi in trattamento sia in termini di qualità della vita che in termini di attività della malattia. Gli effetti collaterali più comuni che si presentavano erano mal di testa, artralgie, mialgie, stanchezza, mal di schiena, nausea, reazioni nel sito di iniezione e febbre. Non ci sono state differenze statisticamente significative negli altri obiettivi secondari.

In conclusione questi risultati suggerivano che la terapia con IFN di tipo I non era efficace nell'indurre la remissione nei pazienti con UC. Inoltre, si sollevavano riserve anche sulla tollerabilità del trattamento stesso.

Vista l'assenza di significative evidenze a favore dell'uso di terapie a base di IFN, la mancanza di risposta potrebbe riflettere il grande limite per la malattia stessa nei pazienti con CU. E' anche vero che questi risultati dovrebbero comunque essere interpretati con cautela sia per il tipo di studio (open-label) e sia per il ridotto numero dei pazienti arruolati. Nonostante la comparsa di eventi avversi associati a terapia con IFN, sembra comunque non esserci una sostanziale differenza nel profilo degli eventi avversi associati alle diverse isoforme di IFN.

#### Riferimenti bibliografici

Wang Y, MacDonald JK, Benchimol EI, Griffiths AM, Steinhart AH, Panaccione R, Seow CH. Type I interferons for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Sep 14;9:CD006790.

#### **Efficacia e sicurezza di deferasirox in pazienti non talassemici con elevati livelli di ferritina dopo trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche**

*A cura della Dott.ssa Tiziana Sinagra*

L'esposizione di pazienti con malattie ematologiche a trasfusioni di globuli rossi (RBC) li rende suscettibili al sovraccarico di ferro. Dunque, non sorprende che elevati livelli di ferritina sierica (SF) siano comunemente riscontrati dopo trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT). Nell'uomo non esistono meccanismi fisiologici di escrezione del ferro per cui un suo eccesso può persistere dopo HSCT. L'impatto negativo dell'iperferritinemia sulla sopravvivenza dopo HSCT è ben noto, Quindi, una riduzione della ferritina dopo HSCT attraverso la flebotomia e/o la chelazione del ferro appare razionale e necessita di essere studiato in studi controllati. Deferasirox è un chelante orale utilizzato nei pazienti con sovraccarico di ferro. Tuttavia, i dati relativi all'uso di deferasirox dopo HSCT allogenico sono limitati.

L'obiettivo di questo studio è stato valutare l'efficacia e la sicurezza del trattamento con deferasirox dopo HSCT allogenico attraverso la misurazione della SF.

Questo è uno studio prospettico della durata di un anno, a singolo braccio, in aperto, multicentrico. Sono stati eleggibili per lo studio pazienti di età  $\geq 18$  anni con iperferritinemia trasfusionale ( $\geq 20$  unità di RBC o 100 mL/Kg di RBC preconfezionati e SF  $>1000$  ng/mL), 3-12 mesi dopo HSCT allogenico, conta neutrofila  $>1000/\text{mm}^3$  e infiammazione non attiva (proteina C reattiva  $<10$  mg/L). Criteri maggiori di esclusione sono stati: alanina aminotrasferasi (ALT)  $>5$  volte il limite superiore della norma (ULN), creatinina  $>1,5 \times \text{ULN}$ , clearance della creatinina  $<60$  mL/min, sindrome nefrosica, tossicità oculare o uditiva rilevante e GvHD attiva (Graft versus Host Disease, malattia del trapianto contro l'ospite). Dopo una fase di screening di 14 giorni, i pazienti sono stati trattati con deferasirox 10 mg/Kg/die per oltre 52 settimane. Il dosaggio è stato aumentato di 5 mg/Kg ogni 2 settimane fino a un massimo di 20 mg/kg/die. Questa dose è stata mantenuta fino alla fine dello studio o al raggiungimento di una ferritina  $\leq 500$  ng/mL. La dose è stata ridotta di 10 mg/Kg/die se la creatinina aumentava  $>33\%$  dal basale o era  $1,5 \times \text{ULN}$  o interrotta se si verificava tossicità  $\geq$  II grado in accordo al National Cancer Institute common toxicity criteria (versione 3) o quando la ferritina era  $<500$  ng/mL. Deferasirox è stato interrotto se i livelli di transaminasi erano  $>5 \times \text{ULN}$  e non potevano essere attribuiti ad altre cause. L'obiettivo primario dello studio è stato l'efficacia di deferasirox dopo HSCT allogenico attraverso la comparazione di SF al basale e alla settimana 52. Gli obiettivi secondari sono stati: la relazione tra ferritina, transferrina e saturazione della transferrina; l'influenza di deferasirox sull'assorbimento della ciclosporina; la valutazione di epcidina sotto chelazione. Tra aprile 2008 e giugno 2012, 82 pazienti sono stati screenati, 76 sono stati reclutati e 46 hanno completato lo studio. Al basale l'età mediana era 56 anni. La leucemia mieloide acuta (AML) è stata la maggiore indicazione per HSCT. La mediana (range) di ferritinemia al basale è stata 2045 ng/mL (772-7773); la ferritina al basale è stata  $< 2000$  ng/mL in 43 (56,5%) dei pazienti. La transferrina era  $<$  al limite inferiore della norma di 1,9 g/L in 66,7% e la saturazione della transferrina era al ULN del 45% nel 58% dei pazienti. La epcidina urinaria mediana è stata 1,2 nmol/mmol di creatinina (range 0,01-10,6 nmol/mmol di creatinina). Il genotipo HFE dopo HSCT ( $n=67$ ) ha rivelato una mutazione HFE in 27 (40,3%) pazienti. Deferasirox è stato iniziato dopo HSCT a una mediana (range) di 168 giorni (92-363), con 64 (84,2%) pazienti ancora in terapia con immunosoppressori includendo 54 pazienti che hanno ricevuto ciclosporina. La dose mediana iniziale è stata 625 mg (10 mg/Kg/die). La durata mediana di esposizione (range) è stata 330,5 giorni (15-376 giorni) con una dose mediana giornaliera di 504 mg, corrispondenti a 7,5 mg/Kg/die. Nel corso del tempo, è stato osservato un costante declino della SF che è stata 957 ng/mL alla fine dello studio, rappresentando una riduzione del 53% rispetto al basale (cambiamento mediano, -812 ng/mL; 95% CI: -612, -1216;  $P<0,0001$ ). Una riduzione  $>10\%$  si è verificata nell'84% dei pazienti a prescindere dalla trasfusione precedente ( $P=0,6$ ), dal genotipo HFE ( $P=0,7$ ) o dall'intervallo tra HSCT e la chelazione ( $P=0,8$ ). Un lungo tempo di esposizione a deferasirox è stato associato a un miglioramento della chelazione ( $P=0,02$ ) a prescindere dalla ferritina basale. I pazienti con una ferritina basale  $\geq 2000$  ng/mL ( $n=43$ ) hanno avuto una riduzione mediana di ferritina del 46%. La saturazione della transferrina si è ridotta a una mediana (range) del 44% (15,5-99%) all'ultima valutazione e correlata con la transferrina ( $r=0,6$ ;  $P<0,0001$ ). È stato osservato un rialzo della transferrina a una mediana (range) di 2g/L (1,0-3,1) che è stato associato a una riduzione nella ferritina ( $r=0,6$ ;  $P< 0,0001$ ). I livelli di epcidina si sono comportati analogamente con amplificazione del picco di 4 volte alla settimana 13 e successivamente è ritornata a valori vicini al basale durante i mesi successivi. L'emoglobina (Hb) mediana basale è stata 111g/L; i valori si sono mantenuti al di sotto del limite della norma per 6 dei 64 (84%) pazienti. La riduzione della ferritina è stata accompagnata da un miglioramento dell'Hb, con ritorno a valori normali in 23 (36%) pazienti con anemia al basale. Alla fine dello studio, Hb mediana (range) era 127 g/L (48-156). Nei primi 20 pazienti, la depressione dei livelli sierici di ciclosporina (TSCL) è stata misurata al basale e 3 volte la settimana per un periodo di 8 settimane; durante questo periodo i pazienti hanno ricevuto deferasirox 1000 mg/die (375-1750). TSCL mediana (range) al basale è stata 68 ng/mL (10-181). Indipendentemente dalla dose di deferasirox utilizzata, non sono state osservate alterazioni significative in TSCL per tutta la durata dello studio. TSCL si è mantenuta a un livello considerato adeguato e non sono stati necessari aggiustamenti della dose di ciclosporina. GvHD cronica è stata documentata in 34 (44,7%) pazienti ed è stata limitata in 27 (79%) pazienti ed estesa in 7 (21%) pazienti. Deferasirox è stato interrotto in 1 paziente a

causa di GvHD. Indipendentemente dalla loro relazione con il farmaco in studio, sono stati documentati 892 EAs in 76 (100%) pazienti, la maggior parte sono stati d'intensità lieve (53,6%) o moderata (38,3%). I più comuni EAs riportati sono stati l'incremento della creatinina (n=41, 53,9%), nausea (n=32, 42,1%) e vomito (n=30, 39,5%). GvHD è stata riportata come EA per 14 pazienti (18,4%). Secondo gli investigatori i pazienti che hanno avuto un EA correlato al farmaco sono stati 54 (71,1%), dei quali il 61% sono stati lievi e 36 di moderata severità. EA correlati al farmaco severi sono stati riportati 4 volte, rappresentando il 3% degli AEs correlati a deferasirox (diarrea, aumento ALT, rash cutaneo e GvDH). I più comuni EAs correlati al farmaco sono stati: incremento della creatinina (26,5%), nausea (9%) e dolore addominale (8,3%). L'incidenza di EAs ematologici è stata bassa (trombocitopenia 5,5%; neutropenia 2,3%; leucopenia 1,6%). Durante lo studio, si sono verificate 2 infezioni fatali, nessuna delle quali è stata considerata correlata a deferasirox. Non si è verificata nessuna interruzione dello studio per disturbi oculari o uditivi. Una riduzione e/o un'interruzione temporanea di deferasirox a causa di EAs è stata necessaria per 65 pazienti (85,5%), la maggior parte dei quali per aumento della creatinina, disturbi gastrointestinali (GI), infezioni, aumento ALT, GvDH e rash cutaneo. Deferasirox è stato interrotto in un paziente per GvDH attiva a livello epatico. La più comune causa non ematologica d'interruzione di deferasirox sono stati AEs GI-correlati (n=6, 7,9%), rash cutanei e infezioni (n=3 ciascuno, 3,9%). Deferasirox è stato interrotto definitivamente per ricaduta di malattia ematologica in 8 pazienti (10,5%). Per tutte le misurazioni di sicurezza, il massimo del rialzo della creatinina dal basale sono stati in grado I in 44 pazienti (58%) e il grado II in 23 pazienti (30%). La creatinina mediana (range) è stata 85 µmol/L (39-165) al basale e 97,5 µmol/L (48-152) alla fine dello studio. Allo stesso modo, mentre l'elevazione di aspartato aminotrasferasi (AST) e ALT ha determinato la modifica del dosaggio e/o l'interruzione temporanea di deferasirox in 10 pazienti (13,2%), ha determinato l'interruzione del trattamento sono in un paziente. Un valore di ALT di grado III è stato documentato 5 volte; un valore > grado II è stato misurato 9 volte. Tuttavia, i livelli di ALT si sono normalizzati durante il trattamento con deferasirox in 19 (57,6%) dei 33 pazienti con valori anormali al basale. Infine, l'impatto di un abbassamento dei livelli di ferritina dopo HSCT sulla sopravvivenza non è ancora noto e necessita di studi randomizzati, controllati di nuova generazione con misurazioni precise della funzione d'organo e un follow-up a lungo termine.

Deferasirox a basse dosi si è dimostrata una terapia chelante efficace dopo HSCT allogenico, con un profilo di sicurezza maneggevole, anche in pazienti in terapia con ciclosporina.

**Parole chiave:** deferasirox, HSCT allogenico, iperferritinemia.

**Conflitti di interesse:** nessuno dichiarato. Lo studio è stato supportato da Novartis.

**Riferimenti bibliografici:** Jaekel N et al. Efficacy and safety of deferasirox in non-thalassemic patients with elevated ferritin levels after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2015 Sep 14. doi: 10.1038/bmt.2015.204. [Epub ahead of print].

---

---

## 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. Andrea Ballerini (Università di Milano) Dott.ssa Ilaria Campesi (Università di Sassari) Dott. Fausto Chiazza (Università di Torino) Prof Luca Gallelli (Università di Catanzaro) Prof. Domenico Motola (Università di Bologna) Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia) Dott.ssa Emanuela Salvatorelli (Univ. Campus Bio-Medico Roma) Dott.ssa Tiziana Sinagra (Università di Catania)

---

### **Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF**

### **Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"**

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

---



### **Sostieni la Società Italiana di Farmacologia**

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF. È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro associazioni di volontariato, onlus, associazioni di promozione sociale e da altre fondazioni e associazioni riconosciute, il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori. Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: 02-29520311.  
[sif.informazione@segr.it](mailto:sif.informazione@segr.it); [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it).

---

### **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.

---

---