



Newsletter numero 192 dell' 01.07.2016

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 comparative degli antidepressivi nel trattamento della depressione maggiore nei bambini e negli adolescenti
- Efficacia degli antibiotici rispetto ai farmaci per il trattamento sintomatico della tosse in bambini con tosse acuta dovuta a infezioni delle alte vie aeree
- Chemioterapia con bevacizumab in pazienti anziani con tumore colon-rettale metastatizzato non precedentemente trattato: analisi di uno studio monocentrico.
- Liraglutide e outcome cardiovascolari nel diabete di tipo 2: lo studio LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results)
- Nutraceutici e integratori alimentari con evidenti proprietà anti-ipertensive
- Effetto dell'età e del sesso sull'efficacia e la tollerabilità dei β bloccanti nei pazienti con insufficienza cardiaca e ridotta frazione di eiezione: una meta-analisi dei dati dei singoli pazienti.

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

- Studio osservazionale trasversale sull'iter regolatorio autorizzativo di nuovi dispositivi medici
- Processo di approvazione di nuovi tipi di dispositivi spinali: problematiche e raccomandazioni

Efficacia e sicurezza comparative degli antidepressivi nel trattamento della depressione maggiore nei bambini e negli adolescenti*A cura del Prof Domenico Motola*

I disturbi depressivi maggiori sono comune tra gli i giovani pazienti e secondo alcune stime la prevalenza di tali disturbi è del 2-8% nei bambini in età scolare e del 5-6% negli adolescenti. Le conseguenze della depressione in queste fasce di età sono la compromissione delle attività sociali nonché ideazioni e tentativi i suicidio. I farmaci antidepressivi sono largamente utilizzati in questi pazienti. Nel 2004, l'FDA ha raccomandato cautela nella prescrizione di questi farmaci a bambini e adolescenti a causa di un aumento del rischio di suicidio. Di conseguenza, il tema della prescrizione o meno di questi farmaci in questi pazienti e quale farmaco sia più appropriato rimangono aspetti controversi.

L'obiettivo dello studio è stato quello di esaminare comparativamente i dati di efficacia e di sicurezza delle varie classi di farmaci antidepressivi nei bambini e negli adolescenti.

È stata eseguita una network meta-analisi per identificare gli studi clinici controllati, randomizzati in doppio cieco, pubblicati o non pubblicati sui farmaci di interesse fino al 31 maggio 2015. Sono stati selezionati gli studi clinici riguardanti l'amitriptilina, il citalopram, la clomipramina, la desipramina, la duloxetina, l'escitalopram, la fluoxetina, l'imipramina, la mirtazapina, il nefazodone, la nortriptilina, la paroxetina, la sertralina e la venlafaxina. Gli studi clinici che avevano reclutato pazienti con depressione resistente, o con durata del trattamento inferiore a 4 settimane o con un campione di pazienti inferiore a dieci unità sono stati esclusi.

L'end point primario era l'efficacia (modifica dei sintomi della depressione) e la tollerabilità (sospensione del trattamento a seguito di reazioni avverse). La misurazione della modifica dei sintomi depressivi è stata effettuata mediante la *Children's Depression Rating Scale-Revised* (CDRS-R), una scala di valutazione clinica adattata dalla *Hamilton Depression Rating Scale*, strumento validato e comunemente utilizzato in questo ambito. Altri end point secondari erano il tasso di risposta (proporzione di pazienti che raggiungevano una riduzione del 50% o superiore nel punteggio della scala di valutazione) sospensione del trattamento per tutte le cause, comportamento o ideazione suicidaria.

Sono stati selezionati 165 articoli potenzialmente eleggibili. Di questi, 138 sono stati esclusi e altri 4 sono stati inclusi successivamente. L'analisi finale è stata eseguita su 34 studi clinici pubblicati tra il 1986 e il 2014, riguardanti 14 antidepressivi. Le dimensioni medie del campione arruolato negli studi era di 159 pazienti arruolati. Dal punto di vista dell'efficacia, solo la fluoxetina è risultata più efficace del placebo in maniera statisticamente significativa. La nortriptilina è risultata significativamente meno efficace di altri 7 antidepressivi e del placebo. In termini di tollerabilità, la fluoxetina è risultata superiore alla duloxetina (OR 0,31, CI 95% 0,13-0,95) e alla imipramina (OR 0,23, CI 95% 0,04-0,78). L'imipramina è risultata significativamente meno tollerata del placebo (OR 5,49, CI 95% 1,96-20,86) così come venlafaxina e duloxetina. I pazienti esposti a imipramina, venlafaxina e duloxetina hanno dimostrato maggior tendenza alla sospensione del trattamento rispetto ai pazienti esposti a placebo.

La presente meta-analisi rappresenta la sintesi più completa delle evidenze riguardanti il trattamento farmacologico della depressione nei bambini e negli adolescenti. Dai risultati di questo studio emerge che solo la fluoxetina è più efficace del placebo nel trattamento di questa patologia in questi gruppi di pazienti, sebbene la rilevanza clinica dell'entità dell'efficacia terapeutica rimanga ancora incerto. In confronto agli altri farmaci, la fluoxetina è risultata più efficace della nortriptilina e, in termini di sospensione del trattamento per scarsa tollerabilità, è risultata migliore di dell'imipramina e della duloxetina. In passato, le principali agenzie regolatorie mondiali hanno pubblicato degli avvisi di sicurezza riguardanti l'aumentato rischio di suicidio tra i giovani utilizzatori di antidepressivi. I nostri dati confermano questo rischio in particolare per la venlafaxina, tuttavia l'assenza di dati affidabili riguardanti gli altri farmaci analizzati non consentono di poter trarre conclusioni anche per gli altri antidepressivi. Dal punto di vista della pratica clinica quotidiana, le attuali linee guida per il trattamento della

depressione maggiore nei piccoli pazienti raccomandano la psicoterapia in prima linea e, nel caso di mancata risposta, l'aggiunta di un farmaco che, in base ai dati della presente meta-analisi dovrebbe essere la fluoxetina. Ai clinici si raccomanda di monitorare attentamente i pazienti in trattamento farmacologico per la possibile esacerbazione del rischio di suicidio.

In conclusione, la valutazione del rapporto benefico/rischio dei farmaci antidepressivi nel trattamento della depressione maggiore in bambini e adolescenti non appare particolarmente favorevole. La fluoxetina rappresenta l'opzione migliore qualora sia necessario prescrivere una terapia farmacologica.

Parole chiave: depressione maggiore, bambini, adolescenti, farmaci antidepressivi.

Conflitti d'interesse

Gli autori dichiarano alcuni conflitti di interessi.

Riferimenti bibliografici

Cipriani A, Zhou X, Del Giovane C, Hetrick SE, Qin B, Whittington C, Coghill D, Zhang Y, Hazell P, Leucht S, Cuijpers P, Pu J, Cohen D, Ravindran AV, Liu Y, Michael KD, Yang L, Liu L, Xie P. Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network meta-analysis. *Lancet*. 2016 Jun 7. pii: S0140-6736(16)30385-3. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30385-3.

Efficacia degli antibiotici rispetto ai farmaci per il trattamento sintomatico della tosse in bambini con tosse acuta dovuta a infezioni delle alte vie aeree

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

L'antibiotico-resistenza a batteri patogeni è diventata una delle problematiche emergenti in ambito sanitario che richiede urgenti iniziative locali e internazionali. Una delle cause conclamate di sviluppo di patogeni resistenti è il sovrautilizzo inappropriato di antibiotici soprattutto nei bambini con infezioni del tratto respiratorio superiore (Upper Respiratory Tract Infection, URTI) e sindrome simil influenzale che, nella maggior parte dei casi, fatta eccezione per otite media e sinusite, sono di natura virale. URTI e raffreddore sono le principali cause della tosse acuta, definita come tosse di recente comparsa che dura fino a tre settimane, che richiede trattamento con farmaci sintomatici come agenti espettoranti e antitussivi, disponibili come sedativi della tosse sia a livello centrale (codeina, destrometorfano e cloperastina) che periferico (levodropropizina).

Il presente studio osservazionale prospettico ha valutato l'efficacia degli antibiotici rispetto ai farmaci per il trattamento sintomatico, sedativi della tosse, nel migliorare o risolvere completamente la tosse da infezioni delle prime vie aeree nei bambini.

Nel trimestre Febbraio-Aprile 2010, sono stati raccolti, in maniera prospettica, i dati di bambini sottoposti a visita pediatrica per tosse acuta di recente comparsa (meno di 3 settimane) causata da URTI. L'evento "tosse" è stato accertato tramite la valutazione di un questionario sviluppato *ad hoc* e approvato dalla Commissione Scientifica dell'Associazione Italiana per lo studio della tosse. Il questionario (Standardized Pediatric Cough Questionnaire, PCQ), che consisteva di due parti, era compilato nella sua prima parte dal pediatra, che durante la prima visita medica inseriva le caratteristiche al basale della tosse: tipologia (secca, produttiva e mista), frequenza, durata, gravità (definita come lieve, se non interferiva con le normali attività giornaliere, moderata, se le ostacolava occasionalmente e grave, se disturbava le normali attività quotidiane e il riposo notturno). In quella sede prescriveva la terapia più appropriata tra antibiotici, antitussivi, loro associazioni o nessun trattamento.

La seconda parte, compilata dal genitore sei giorni dopo la visita, forniva informazioni sul trattamento somministrato e l'auto-valutazione della terapia in termini di risoluzione (scomparsa della tosse), miglioramento (soltanto sporadici colpi di tosse), quadro sintomatologico invariato o peggiorato con tosse più frequente e severa. Ad una settimana dalla visita, il pediatra raccoglieva i questionari e valutava la comparsa di eventi avversi.

La correlazione tra trattamento prescritto e tipologia (secca, produttiva, mista), episodi (occasionale, frequente, continua), gravità (lieve, moderata, grave) della tosse è stata analizzata, tramite analisi di regressione logistica, in 330 bambini con infezioni del tratto respiratorio superiore. Il 37% dei bambini (N= 123 di età media pari a 6,4 anni) sono stati trattati esclusivamente con farmaci per la tosse, tra cui il 13% con sedativi centrali e il 24% con sedativi periferici; il 27% dei bambini (N= 89, età media 5 anni) era in terapia con antibiotici e il 12% (N= 38, età media 6,5 anni) in terapia combinata antibiotici/antibechici (centrali nel 5% e periferici nel 7%). Il 24% dei bambini (N= 80) non ha ricevuto alcun trattamento per la tosse.

La tosse è migliorata nel 51% dei 123 pazienti trattati con farmaci con antibechici, scomparsa nel 41% e rimasta invariata nel 24%. La maggior parte dei bambini trattati con sedativi periferici come la levodropropizina ha riportato miglioramento (49%) o risoluzione (47%) della tosse, mentre nel restante 4% non ci sono state variazioni del quadro sintomatologico. Sono emerse diverse proporzioni nel gruppo trattato con sedativi centrali dove il 54,5% ha riportato miglioramento della tosse, il 29,5% risoluzione completa, il 14% nessuna variazione e il 6% ha addirittura presentato un peggioramento dei sintomi.

Considerando i bambini in terapia combinata, antibiotici/antibechici, il 53% ha riportato un miglioramento, il 37% risoluzione completa, l'8% nessuna variazione e il 3% un peggioramento. Nel dettaglio, quando l'antibiotico era associato a levodropropizina la sintomatologia è migliorata nel 54,5% dei bambini, scomparsa 45%, mentre quando somministrato con un sedativo centrale, è migliorata nel 50% dei bambini, si è completamente risolta nel 25%, è rimasta invariata nel 19% e peggiorata nel 6%.

Relativamente invece alla sola terapia antibiotica, è emerso un miglioramento del 63 %, a fronte di un 24% di risoluzione completa e di un 13,5% di quadro invariato.

Confrontando la risoluzione della sintomatologia, non sono emerse differenze significative tra i bambini trattati in monoterapia con sedativi rispetto a quelli in terapia combinata antibiotici/sedativi ($\chi^2 = 0,053$; $p =$ non valutabile), a fronte di una discrepanza significativa tra le due monoterapie, antitussivi vs. antibiotici, a favore degli agenti antitussivi ($\chi^2 = 5,99$; $p < 0,05$). Quando i farmaci antitussivi sono stati distinti per sedativi centrali e periferici, la differenza tra le due monoterapie rimaneva significativa solo per i sedativi periferici ($\chi^2 = 8,998$; $p < 0,01$) ma non per quelli centrali ($\chi^2 = 0,280$; $p =$ non valutabile).

I risultati di questo studio suggeriscono che la tosse acuta associata causata da infezione delle vie aeree superiori nel bambino può essere gestita efficacemente con farmaci per il solo trattamento sintomatico, come sedativi per la tosse centrali e periferici, che sembrano garantire gli stessi benefici della terapia combinata con antibiotici. In dettaglio, la levodropropizina, sedativo periferico, appare l'opzione più efficace, anche alla luce del suo profilo di sicurezza.

I risultati devono essere interpretati considerando alcune limitazioni legate alla natura dello studio osservazionale, come la mancanza di randomizzazione e di omogeneità tra i due gruppi al basale e la conoscenza del tipo di trattamento da parte dei pazienti e degli investigatori, e considerando anche la mancanza di una tipizzazione dei pazienti in base alle caratteristiche microbiologiche dell'infezione di base. Pertanto, come sottolineano gli autori, sono necessari ampi trial clinici randomizzati nella popolazione pediatrica per confermare l'efficacia dei farmaci antibechici emersi in questo studio.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato dalla Dompè farmaceutici di cui alcuni autori (Zanasi, Lanata, Saibene e Venier) sono impiegati.

Parole chiave: farmaci per il trattamento sintomatico della tosse, antibiotici, tosse da infezione della alte vie respiratorie, bambini.

Riferimento bibliografico

Zanasi A et al. Prospective study of the efficacy of antibiotics versus antitussive drugs for the management of URTI-related acute cough in children. Multidisciplinary Respiratory Medicine (2016) 11:29, DOI 10.1186/s40248-016-0059-y.

Chemioterapia con bevacizumab in pazienti anziani con tumore colon-rettale metastatizzato non precedentemente trattato: analisi di uno studio monocentrico*A cura di Emanuela Salvatorelli*

Il tumore metastatico al colon-retto (mCRC, metastatic colonrectal cancer), rappresenta una malattia tipica della popolazione più anziana, nonostante negli studi clinici la popolazione geriatrica è spesso non rappresentata. Infatti mentre l'età media di diagnosi per pazienti con CRC è di 72 anni, l'età media dei pazienti negli studi clinici è di 63 anni. In Slovenia, il 44% dei casi di tumore colon-rettale viene diagnosticato in pazienti con più di 70 anni. L'età, lo stato di salute e l'eventuale presenza di co-morbidità rappresentano i principali fattori per definire il trattamento terapeutico più idoneo per il paziente. Dati clinici dimostrano che circa la metà dei pazienti anziani con tumore colon-rettale allo stadio III non viene trattato con chemioterapie, nonostante la maggior parte di studi clinici e meta-analisi hanno riportato simili risultati in termini di ORR (overall response rate), OS (overall survival), TTP (time to progression) e tollerabilità tra pazienti anziani e pazienti giovani, sia in adiuvante che in metastatico. L'associazione di bevacizumab, un anticorpo monoclonale umanizzato attivo contro il fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGF), a terapie chemioterapiche sia nel trattamento di prima che di seconda linea, aumenta la progressione libera da malattia (PFS, progression-free survival) e la sopravvivenza globale. Ampi studi osservazionali, analisi di sottogruppi e analisi di studi clinici randomizzati suggeriscono che i benefici in termini di sopravvivenza associata all'uso di bevacizumab nel trattamento di prima linea sono simili sia nella popolazione anziana che nella popolazione generale. Dal momento che il bevacizumab rappresenta il farmaco di riferimento per la terapia per pazienti con mCRC, gli autori di questo studio monocentrico, attraverso l'ausilio di un registro pazienti, hanno valutato in maniera prospettica l'efficacia e la sicurezza di trattamenti contenenti bevacizumab nella pratica clinica. Il registro pazienti ha permesso di evidenziare dati sul tipo di trattamento indicato per la popolazione geriatrica affetta da mCRC che, invece, generalmente è esclusa dalla valutazione negli studi clinici e negli studi di confronto rispetto alla popolazione più giovane.

Pertanto, l'obiettivo di questo articolo è quello di determinare l'efficacia e la sicurezza di bevacizumab in associazione a chemioterapia nei pazienti anziani con tumore metastatico al colon-retto non trattato precedentemente.

Tra gennaio 2008 e dicembre 2010 sono stati inclusi 210 pazienti (con età media 63 anni) affetti da mCRC e in trattamento con regimi terapeutici di prima linea contenenti bevacizumab (B-CTX, bevacizumab-containing chemotherapy). La maggior parte dei pazienti era trattata con schemi chemioterapici contenenti irinotecano in associazione con 5mg/kg di bevacizumab ogni due settimane o 7.5mg/kg ogni tre settimane. Per il gruppo di pazienti <70 anni la durata media del trattamento era di 24 settimane e il numero medio di cicli pari a 8. Per il sottogruppo di pazienti con età >70 anni (circa il 22.9% di tutti i pazienti) la durata media del trattamento era di 17 settimane, mentre il numero medio di cicli pari a 6. Da dicembre 2010 fino a dicembre 2013 gli autori hanno valutato in maniera prospettica dati sulle caratteristiche cliniche di base dei pazienti, sugli eventi avversi precedentemente definiti associati al bevacizumab e sull'efficacia del farmaco stesso. La mediana di PFS era 10.2 e 11.3 mesi nella popolazione anziana e nel gruppo <70 anni, rispettivamente (p=0.58). La mediana di OS era 18.5 e 27.4 mesi per gli anziani e il gruppo con età <70 anni, rispettivamente (p=0.03). In termini di tossicità associata al bevacizumab, sono stati riportati eventi avversi in 123 pazienti (75.9%) e in 38 pazienti (79.2%) nel gruppo <70 anni e nel gruppo >70 anni, rispettivamente. Effetti collaterali di particolare interesse includevano proteinuria 21/22%, ipertensione 25/19%, emorragia 2/4% ed eventi tromboembolici 10/6% per la popolazione anziana e per la popolazione <70 anni, rispettivamente.

Precedenti studi clinici randomizzati, analisi di sottogruppi e ampi studi osservazionali suggeriscono che trattamenti di prima linea contenenti bevacizumab sono efficaci nei pazienti anziani affetti da mCRC. Ad esempio, uno studio clinico randomizzato di fase II su bevacizumab o placebo in associazione con 5FU nei pazienti anziani, non idonei a trattamento con irinotecano, dimostrava un aumento significativo in termini di PSF nei pazienti che ricevevano bevacizumab vs placebo (9.2 mesi vs 5.5 mesi, rispettivamente). Anche i risultati

ottenuti dallo studio AVEX di fase III dimostravano che pazienti >70 anni, non idonei a trattamento con oxaliplatino o irinotecano, e in trattamento con bevacizumab più capecitabina, presentavano un valore di PFS significativamente più elevato rispetto al gruppo di pazienti trattato con capecitabina da sola. Una subanalisi dello studio BICC-C (bevacizumab più FOLFIRI o mIFL) non riportava differenze significative in termini di efficacia e di sicurezza tra pazienti >70 anni e pazienti <70 anni affetti da mCRC. Inoltre, analisi ottenute da quattro diversi studi clinici randomizzati (tre inerenti al trattamento di prima linea e uno al trattamento di seconda linea), in cui i pazienti erano trattati con chemioterapie a base di fluoropirimidine con o senza bevacizumab, dimostravano che l'associazione con l'anticorpo monoclonale prolungava in maniera significativa il valore di PFS e di OS sia nei pazienti anziani che in quelli giovani. Il recente studio BECOX di fase II suggerisce che l'associazione bevacizumab più XELOX risulta efficace e tollerabile in pazienti anziani affetti da mCRC. Pertanto, i risultati ottenuti dagli autori in questo studio monocentrico conferma l'efficacia clinica e la sicurezza di bevacizumab sia nella popolazione anziana che in quella giovane, come precedentemente riportato da altre analisi e studi clinici randomizzati.

Pertanto, questo studio monocentrico fornisce ulteriori dati a conferma dei benefici di terapie antitumorali contenenti bevacizumab in termini di PFS e OS nei pazienti con mCRC. Questi effetti positivi, accanto alla profilo di sicurezza, sono stati osservati sia in pazienti <70 anni che in pazienti >70 anni. Pertanto ciò suggerisce che l'età cronologica non dovrebbe rappresentare un fattore di esclusione per la somministrazione di terapie contenenti bevacizumab.

Parole chiave

Bevacizumab, pazienti anziani, studio monocentrico.

Conflitti d'interesse

Nessuno

Riferimenti bibliografici

Ocvirk J et al. Bevacizumab plus chemotherapy in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: single center experience. *Radiol Oncol.* 2016 Apr 23;50(2):226-31.

Liraglutide e outcome cardiovascolari nel diabete di tipo 2: lo studio LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results)

A cura della Dott.ssa Francesca Groppa

Il diabete di tipo 2 è un disordine metabolico complesso, caratterizzato da iperglicemia e associato a un elevato rischio di complicanze cardiovascolari e microvascolari. Il controllo glicemico riduce il rischio di quest'ultime, ma i suoi benefici a livello macrovascolare sono più incerti. Inoltre, a causa delle preoccupazioni emerse a riguardo, le autorità regolatorie hanno imposto di sottoporre a studi di *safety* cardiovascolare i nuovi farmaci antidiabetici.

Liraglutide, un analogo del *glucagon-like peptide 1* (GLP-1), è stato approvato per il trattamento del diabete di tipo 2. Oltre al dimostrato effetto ipoglicemizzante, il farmaco è stato associato a una lieve diminuzione del peso corporeo e della pressione sanguigna, e ad un incremento della frequenza cardiaca.

L'obiettivo dello studio era valutare gli effetti a lungo termine di liraglutide su outcome cardiovascolari e altri eventi clinicamente rilevanti in pazienti affetti da diabete tipo 2 a elevato rischio cardiovascolare, in trattamento con terapia standard.

Lo studio multicentrico, doppio cieco, controllato con placebo, è stato condotto in 410 siti di 32 Paesi, da settembre 2010 a dicembre 2015. Sono stati arruolati pazienti con diabete di tipo 2, elevato rischio cardiovascolare, un livello di emoglobina glicata (HbA1c) $\geq 7\%$, che non avevano assunto farmaci per la malattia in precedenza, o erano stati trattati con uno o più

ipoglicemizzanti orali, insulina (protamina neutra di Hagedorn, analogo lento, o premiscelata), o una combinazione dei due. I principali criteri di inclusione erano: età ≥ 50 anni con ≥ 1 coesistente patologia cardiovascolare (coronaropatia, patologia cerebrovascolare, vasculopatia periferica, insufficienza renale cronica allo stadio ≥ 3 , o insufficienza cardiaca cronica di classe NYHA II o III); o un'età ≥ 60 anni con almeno un fattore di rischio cardiovascolare determinato dallo sperimentatore (microalbuminuria o proteinuria, ipertensione e ipertrofia ventricolare sinistra, disfunzione sistolica o diastolica del ventricolo sinistro, o un indice caviglia-braccio* < 0.9). I principali criteri di esclusione erano: diabete di tipo 1; utilizzo di agonisti del recettore GLP-1, inibitori della dipeptidil-peptidasi 4 (DPP-4), pramlintide, o insulina rapida; anamnesi familiare o personale di neoplasie endocrine multiple tipo 2 o carcinoma midollare della tiroide; evento coronarico o cerebrovascolare acuto nei 14 giorni precedenti lo screening e la randomizzazione.

Dopo una fase di *run-in* con placebo della durata di 2 settimane per stabilire l'aderenza al regime iniettivo, i soggetti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere liraglutide 1.8 mg (o la massima dose tollerata) o placebo una volta al giorno mediante iniezione sottocutanea, in aggiunta al trattamento standard. La randomizzazione è stata stratificata in accordo alla velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) allo screening (< 30 o ≥ 30 mL/min/1.73 m²). Per i pazienti che non raggiungevano il target raccomandato per il controllo glicemico (HbA1c $\leq 7\%$ o target personalizzato a discrezione dello sperimentatore) in seguito alla randomizzazione, era permessa l'aggiunta di qualsiasi ipoglicemizzante, eccetto gli agonisti del recettore GLP-1, gli inibitori DPP-4, e pramlintide. Le visite di *follow-up* erano programmate ai mesi 1, 3, 6 e in seguito ogni 6 mesi. Il livello di HbA1c veniva misurato alla randomizzazione, al mese 3, e successivamente ogni 6 mesi. Le altre analisi di laboratorio erano eseguite alla randomizzazione, ai mesi 6, 12 e in seguito annualmente. I confronti pre-specificati tra i gruppi sono stati condotti a 36 mesi, in corrispondenza dell'ultima visita annuale con analisi di laboratorio. Il *follow-up* minimo pianificato era di 42 mesi, e il trattamento assegnato veniva somministrato al massimo per 60 mesi, con un ulteriore *follow-up* di 30 giorni.

L'*outcome* primario composito nell'analisi *time-to-event* era la prima occorrenza di mortalità cardiovascolare, infarto miocardico non fatale (incluso quello silente), o ictus non fatale. Gli *outcome* esplorativi pre-specificati includevano: un *outcome* cardiovascolare composito esteso (mortalità cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale, rivascolarizzazione coronarica, o ospedalizzazione per angina pectoris instabile o scompenso cardiaco); mortalità da ogni causa; un *outcome* microvascolare composito di nefropatia (insorgenza di macroalbuminuria o il raddoppio dei livelli di creatinina sierica e un eGFR ≤ 45 mL/min/1.73m², necessità di terapia sostitutiva renale continua, o decesso da cause renali), e retinopatia (necessità di fotocoagulazione retinica o trattamento con agenti intravitreali, emorragia vitreale, o insorgenza di cecità correlata a diabete); neoplasie; e pancreatite.

Sono stati randomizzati complessivamente 9340 pazienti (gruppo liraglutide, n=4668; gruppo placebo, n=4672). Il 96.8% dei soggetti ha completato la visita finale, è andato incontro a decesso, o ad *outcome* primario. Il tempo mediano di esposizione a liraglutide o placebo era 3.5 anni. I pazienti hanno ricevuto il trattamento assegnato mediamente per l'84% (liraglutide) e l'83% (placebo) del tempo. Il *follow-up* mediano era 3.8 anni in entrambi i gruppi. La dose mediana di liraglutide era 1.78 mg (range interquartile, 1.54-1.79), includendo i periodi in cui i pazienti non hanno ricevuto il farmaco. Le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti erano simili tra i due gruppi. Dei 9340 partecipanti, la maggior parte (81.3%) era affetto da una patologia cardiovascolare conclamata (72.4%), insufficienza renale cronica allo stadio ≥ 3 (24.7%), o entrambe (15.8%). Al basale, la durata media del diabete era 12.8 anni, e il livello medio di HbA1c 8.7%.

L'*outcome* primario composito si è verificato in un numero significativamente inferiore di pazienti nel gruppo liraglutide che nel placebo (13.0% vs 14.9%, hazard ratio [HR], 0.87; 95% IC, 0.78-0.97; $P < 0.001$ per non inferiorità; $P = 0.01$ per superiorità). Nel gruppo liraglutide la mortalità cardiovascolare era inferiore rispetto al gruppo placebo (4.7% vs 6.0%; HR, 0.78; 95% IC, 0.66-0.93; $P = 0.007$), così come il tasso di mortalità da ogni causa (8.2% vs 9.6%; HR, 0.85; 95% IC, 0.74-0.97; $P = 0.02$). I tassi di infarto miocardico non fatale (6.0% vs 6.8%; HR, 0.88; 95% IC, 0.75-1.03; $P = 0.11$), ictus non fatale (3.4% vs 3.8%; HR, 0.89; 95% IC, 0.72-1.11; $P = 0.30$), e di ospedalizzazione per scompenso cardiaco (4.7% vs 5.3%; HR, 0.87; 95% IC, 0.73-1.05; $P = 0.14$), non differivano significativamente tra i due gruppi. L'*outcome* cardiovascolare composito esteso si è verificato nel 20.3% dei pazienti del gruppo liraglutide e

nel 22.7% del gruppo placebo (HR, 0.88; 95% IC, 0.81-0.96; P=0.005). Le analisi per sottogruppi suggerivano un maggior beneficio di liraglutide rispetto all'outcome primario nei pazienti con un eGFR <60 mL/min/1.73m² (HR, 0.69; 95% IC, 0.57-0.85; P=0.01), e con una patologia cardiovascolare conclamata al basale (HR, 0.83; 95% IC, 0.74-0.93; P=0.04).

La differenza media tra il gruppo liraglutide e il gruppo placebo dei valori di HbA1c a 36 mesi era -0.40% (95% IC, da -0.45 a -0.34).

Sono state osservate differenze medie significative nelle modifiche di alcune variabili dal basale a 36 mesi: nel gruppo liraglutide, il calo ponderale era di 2.3 Kg (95% IC, 2.5-2.0) in più, la pressione sistolica di 1.2 mmHg (95% IC, 1.9-0.5) inferiore, la pressione diastolica di 0.6 mmHg (95% IC, 0.2-1.0) superiore, e la frequenza cardiaca di 3.0 battiti/min (95% IC, 2.5-3.4) più elevata, rispetto al gruppo placebo.

L'incidenza dell'outcome composito microvascolare era inferiore nel gruppo liraglutide (7.6% vs 8.9%; HR, 0.84; 95%IC, 0.73-0.97; P=0.02), una differenza determinata dal minor tasso di nefropatia (1.5 vs 1.9 eventi per 100 anni-paziente; HR, 0.78; 95% IC, 0.67-0.92; P=0.003), ma non di retinopatia (0.6 vs 0.5 eventi per 100 anni-paziente; HR, 1.15; 95% IC, 0.87-1.52; P=0.33).

Il tasso di neoplasie benigne e maligne non differiva significativamente tra i due gruppi, così come l'incidenza di pancreatite. Le patologie biliari acute, incluse quelle gravi, erano più comuni nel gruppo liraglutide (3.1% vs 1.9%; P<0.001). Durante lo studio, un minor numero di pazienti del gruppo liraglutide è stato trattato con altri farmaci ipoglicemizzanti (insulina, sulfonilurea e glinidi, P<0.001). Una grave ipoglicemia si è verificata nel 2.4% dei pazienti nel gruppo liraglutide e 3.3% nel placebo (rate ratio, 0.69; 95% IC, 0.51-0.93; P=0.02); similmente il rate ratio per ipoglicemia confermata (glicemia<56 mg/dL) era 0.80 (95% IC, 0.74-0.88, P=0.06). Gli eventi avversi che hanno portato all'interruzione permanente del regime assegnato erano più comuni nel gruppo liraglutide (9.5% vs 7.3%; P<0.001), e i più frequenti erano quelli gastrointestinali.

In conclusione, in pazienti con diabete mellito di tipo 2 ed elevato rischio di eventi cardiovascolari, il tasso di prima occorrenza di mortalità cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, o ictus non fatale e la mortalità da ogni causa erano inferiori con liraglutide che con placebo, in aggiunta alla terapia standard.

Parole chiave: liraglutide, diabete tipo 2, outcome cardiovascolari, studio di safety cardiovascolare.

Conflitti di interesse: lo studio era finanziato da Novo Nordisk e dal National Institutes of Health. Vari autori hanno dichiarato di aver ricevuto finanziamenti, e/o di essere consulenti di alcune aziende farmaceutiche, tra cui lo sponsor. Alcuni autori erano dipendenti di Novo Nordisk.

Riferimento Bibliografico: Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB; LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016 Jun 13. [Epub ahead of print] DOI: 10.1056/NEJMoa1603827

Note

* rapporto tra la pressione arteriosa sistolica misurata alla caviglia e la stessa misurata al braccio (valore normale 1-1.2).

Nutraceutici e integratori alimentari con evidenti proprietà anti-ipertensive

A cura della Dott.ssa Lara Testai (Gruppo di Lavoro di Farmacognosia, Università di Pisa)

Gli autori della review fanno una disamina molto accurata degli studi clinici randomizzati e delle meta-analisi in cui vengono considerati gli integratori alimentari e i nutraceutici contraddistinti dal claim di avere effetti sulla pressione sanguigna nell'uomo, allo scopo di portare all'attenzione le evidenze a supporto della loro efficacia clinica.

Gli autori analizzano separatamente gli alimenti dai nutraceutici e dai principi o estratti di origine vegetale.

Tra gli alimenti, il primo ad essere considerato è l'olio d'oliva, parte essenziale della dieta Mediterranea; tra i numerosi studi epidemiologici, lo European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition, che ha preso in considerazione oltre 20000 pazienti, dimostra l'esistenza di una inversa correlazione tra intake di olio di oliva, ricco di polifenoli e alti livelli di pressione sanguigna (sia diastolica, DBP che sistolica, SBP). A questo si associa lo studio PREDIMED, dove i 7447 pazienti con alto rischio di malattie cardiovascolari, alimentati seguendo la dieta mediterranea plus olio extravergine di oliva, dopo una settimana presentavano livelli di DBP significativamente più bassi (-1.5 mmHg, 95%CI=-2.0, -1.0).

Un altro alimento che negli ultimi anni sta ricevendo grande attenzione è il succo di barbabietola, fonte interessante di nitrati, che in vivo vengono metabolizzati a nitriti e quindi a ossidi azoto, tra cui monossido di azoto; gastrasmittitore dalle note proprietà benefiche cardiovascolari. I dati ottenuti dalle meta-analisi disponibili, dimostrano una riduzione dose-dipendente dei valori di SBP (riduzione media 4.4 mmHg, 95%CI= -5.9, -2.8, P<0.001).

A questi si aggiunge il cacao, fonte di flavanoli capaci di aumentare la biodisponibilità dell'NO, proteggere la funzione endoteliale e diminuire così i fattori di rischio cardiovascolare. Da una recente meta-analisi, in cui sono stati presi in considerazione 20 trials clinici, emerge una riduzione statisticamente significativa dei valori pressori nei pazienti che facevano uso di prodotti a base di cacao con alti livelli di flavanoli. In particolare emerge una riduzione della SBP di 2.8mmHg (95%CI=-4.7, -0.8; P=0.005) e DBP di 2.2 mmHg (95%CI=-3.5, -0.9, P=0.006). La definitiva conferma dei benefici cardiovascolari del cacao è data dal recentissimo studio condotto dal Dipartimento di Epidemiologia di Boston che aveva arruolato 18000 persone over 60 di entrambi i sessi.

Infine gli autori riportano che un regolare consumo di tè verde e nero è associato ad una significativa riduzione dei valori pressori, tale correlazione si è dimostrata tempo-dipendente, e particolarmente evidente nei consumatori per più di 3 mesi. Inoltre tra i due tipi di tè, emerge che il verde possiede un maggior impatto, probabilmente grazie alla presenza di alti valori di fenoli e catechine.

Tra i nutrienti, gli autori riportano l'elevato valore degli omega3 PUFA e quindi degli alimenti che li contengono in alta quantità. Diverse meta-analisi dimostrano inequivocabilmente gli effetti anti-ipertensivi degli omega3-PUFA, particolarmente evidenti nei soggetti con ipertensione non trattata farmacologicamente, dove sono registrate riduzioni della SBP di 1.5mmHg (95%CI=-2.2, -0.8) e di DBP pari a 1.0 mmHg (95%CI=-1.5, -0.4). Si ipotizza che la loro azione benefica sia legata alla aumentata produzione e biodisponibilità dell'NO, attraverso l'up-regulation della NO-sintetasi, una maggiore produzione di prostaciline e diminuzione della resistenza insulinica.

Le proteine di origine vegetale, come quelle della soia, e di origine animale, come quelle del latte, sono associate ad una riduzione dei valori di pressione sanguigna (riduzione di 2.3mmHg e 2.5mmHg, rispettivamente); in particolare è interessante notare che le proteine del latte e quelle presenti in alcuni pesci, come le sardine, svolgono un'azione ACE inibitoria che sicuramente contribuisce all'azione anti-ipertensiva.

A queste si aggiungono evidenze positive circa l'inserimento nella dieta di alcuni minerali piuttosto che altri, per esempio una restrizione di sodio ed un aumento dell'intake di potassio, in modo tale che il loro rapporto sia 1/4.5, sebbene ancora non sia chiaro con quale meccanismo e l'integrazione dell'alimentazione con potassio sia da evitare in pazienti con patologie renali, garantisce un miglioramento dei parametri pressori nei pazienti ipertesi e una riduzione dell'incidenza di patologie cardiovascolari e cerebrovascolari. Inoltre deficienze nell'intake di vitamina C e D sono riconosciute come fattori di rischio di ipertensione, infatti la vitamina C, attraverso il miglioramento della funzione endoteliale è inversamente correlata con la pressione sanguigna.

Gli autori rivolgono un ultimo sguardo verso alcuni significativi principi di origine vegetale e agli estratti che li contengono, primo tra tutti resveratrolo, le cui proprietà anti-ipertensive sono note da tempo grazie agli studi preclinici e clinici. Un altro polifenolo che più recentemente è arrivato all'attenzione è il pignogenolo, estratto dalla corteccia del Pinus pinaster. Probabilmente attraverso l'inibizione del sistema ACE e attraverso l'incremento dei livelli di NO, migliora la funzione endoteliale giustificando le evidenze cliniche relative ad un'associazione tra assunzione di integratori a base del polifenolo per 12 settimane e riduzione dei valori pressori.

Ancora, l'estratto di aglio, ricco di polisolfuri, deve le sue note proprietà vasodilatorie e anti-ipertensive probabilmente al solfuro di idrogeno liberato, che contribuisce grazie al crosstalk con l'NO alle proprietà vasodilatorie, evidenziate da numerose meta-analisi, l'ultima delle quali eseguita su un totale di quasi 500 pazienti in trattamento con l'estratto per un periodo variabile da 8 a 26 settimane. La riduzione dei valori di SBP è bene evidente e nell'ordine di 9.1mmHg (95%CI= -12.7,-5.4) e di 3.8mmHg per quel che riguarda i valori di DBP (95%CI=-6.7, -1.0).

Chiudono la disamina evidenze di efficacia clinica del coenzimaQ10, probiotici e licopene, in quest'ultimo caso un trattamento per un periodo di 4-12 settimane evidenziava una riduzione significativa dei valori di SBP di 5.6mmHg.

In conclusione, l'uso dei nutraceutici o sostanze di origine vegetale per il trattamento delle situazioni caratterizzate da ipertensione presenta dei fondamenti scientifici solidi ed affidabili, dimostrando che un'alimentazione corretta può realmente rappresentare, insieme eventualmente ad un opportuno trattamento farmacologico, una valida soluzione con un rapporto costo/efficacia e rischio/beneficio più che incoraggianti.

Parole chiave: nutraceutici, sostanze di origine vegetale, ipertensione, riduzione della pressione sanguigna.

Fonte bibliografica: Borghi C, Cicero AF. Nutraceuticals with clinically detectable blood pressure lowering effect: a review of available randomized clinical trials and their meta-analyses. Br J Clin Pharmacol. 2016

Effetto dell'età e del sesso sull'efficacia e la tollerabilità dei β bloccanti nei pazienti con insufficienza cardiaca e ridotta frazione di eiezione: una meta-analisi dei dati dei singoli pazienti

A cura della Dottoressa Maria Teresa Galiulo e del Dott. Marco Tuccori

I beta bloccanti sono una classe di farmaci considerati capisaldi della terapia moderna, in grado di ridurre la mortalità e i casi di ricovero ospedaliero di pazienti affetti da insufficienza cardiaca accompagnata da ridotta frazione di eiezione e ritmo sinusale. Le linee guida ad oggi disponibili non distinguono i vari trattamenti in base a parametri quali il sesso e l'età. Dal momento che negli studi randomizzati la popolazione anziana è sottorappresentata, sono sorte incertezze circa la possibilità di trattare con beta bloccanti questi pazienti, a causa di cambiamenti farmacocinetici correlati con l'età che possono influenzare la dose efficace o la tollerabilità del trattamento.

Lo scopo di questa meta-analisi è stato quello di indagare l'efficacia e la tollerabilità dei beta bloccanti in un ampio spettro di pazienti (sia donne che uomini) affetti da insufficienza cardiaca e ridotta frazione di eiezione, utilizzando le informazioni provenienti dai trial randomizzati con placebo.

La meta-analisi è stata condotta sui dati provenienti da pazienti di età compresa tra i 40-85 anni con ritmo sinusale al momento dell'arruolamento e frazione di eiezione ventricolare < 0.45. Per fare questo, sono state combinate le informazioni ottenute dai maggiori trials randomizzati condotti dalla Beta-blockers in Heart Failure Collaborative Group (BB-meta-HF), il cui scopo è stato quello di valutare l'uso dei beta bloccanti nell'insufficienza cardiaca. Questo gruppo si è avvalso dei principali ricercatori coinvolti nei trial ed esperti internazionali, con il supporto di quattro compagnie farmaceutiche che in origine avevano condotto gli studi (AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Merck Serono e Menarini). Lo studio è stato pianificato in accordo con le linee guida 'Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses of individual participant data' (PRISMA-IPD) ed è stato registrato prospetticamente sul sito Clinicaltrials.gov (NCT0083244) e sul database PROSPERO (CRD42014010012). Sono stati inclusi trial randomizzati con analisi di confronto tra beta bloccanti e placebo, riportanti la mortalità come primo outcome o come parte di un outcome composito. Affinchè il progetto

fosse tecnicamente attuabile e clinicamente rilevante, sono stati considerati solo trial con più di 300 pazienti e un follow-up maggiore di sei mesi. Undici studi hanno risposto a questi criteri sulla base dello screening della letteratura, tra questi si annoverano: l'Australia/New Zealand Heart Failure Study (ANZ), il Beta-Blocker Evaluation Survival Trial (BEST), il Carvedilol Post-Infarct Survival Control in LV Dysfunction Study (CAPRICORN), il Carvedilol Hibernating Reversible Ischaemia Trial: Marker of Success Study (CHRISTMAS), the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS I), il Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II), il Carvedilol Prospective Randomised Cumulative Survival Study (COPERNICUS), il Metoprolol in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy Study (MDC),²¹ the Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF), il SENIORS Study e l'US Carvedilol Heart Failure Study (US-HF). I dati raccolti provenivano da 18637 pazienti, l'età è stata valutata come variabile continua in quattro gruppi con specifico intervallo di età, mentre il sesso è stato considerato come variabile secondaria di interazione, valutato nei quattro gruppi d'età. I risultati sono stati presentati come percentuali, mediane o range interquartili (IQR; presentati come 25°-75° percentile). Come outcome primario sono state considerate tutte le cause di mortalità. Come outcome secondari sono state valutate: tutte le cause di mortalità durante il trial, la mortalità cardiovascolare; il ricovero ospedaliero per insufficienza cardiaca ed eventi cardiovascolari; infarto al miocardio sia fatale che non fatale ed outcome compositi per mortalità e ricovero ospedaliero. Tra gli outcome riguardanti la sicurezza, sono stati presi in considerazione eventi avversi quali: l'ipotensione; la bradicardia; l'insorgenza di insufficienza cardiaca; danno renale e disfunzioni respiratorie. La tollerabilità è stata definita come la percentuale di dose massima tollerata. Gli outcome sono stati analizzati tramite un modello di regressione proporzionale dei rischi stratificato di Cox, mentre sono stati anche presentati i rischi e gli intervalli di confidenza del 95% insieme ai corrispondenti p. L'aggiustamento è stato effettuato per età, sesso, pregresso infarto al miocardio, classi (I/II v III/IV) riportate dalla New York Heart Association, frazione di eiezione ventricolare sinistra, frequenza cardiaca, pressione sistolica, terapia diuretica, terapia con ACE inibitori o con inibitori del recettore dell'angiotensina. La popolazione finale ottenuta tramite l'aggiustamento operato dal modello di Cox per l'outcome primario è stata di 13670 pazienti. Dal momento che i tempi di follow-up erano eterogenei, per la randomizzazione si è imposto il limite di 3.3 anni. L'eterogeneità per l'outcome primario è stata valutata tramite il χ^2 test e l'I² statistico. È stato inoltre considerato come significativo un valore di p pari a 0.05. I software utilizzati per l'analisi sono stati lo Stata version 13.1 (StataCorp LP, TX) e la versione R 3.02 (R Core Team, Vienna). I pazienti inclusi nell'analisi affetti da insufficienza cardiaca con ritmo sinusale sono stati 13833, con un'età media di 64 anni (IQR 55-71), di cui il 24% donne. Rispetto agli uomini, le donne hanno presentato un minor tasso di mortalità (14% v 16%). È stata evidenziata una simile riduzione del rischio assoluto indotto dall'uso di beta bloccanti in ognuno dei quattro gruppi di età, con un'efficacia rilevata per entrambi i sessi sia per l'intero gruppo di pazienti in studio che per i quattro gruppi d'età. È stata riportata una riduzione del beneficio dei beta bloccanti sulla morte indotta da eventi cardiovascolari in base all'età ($P = 0.04$), sebbene rimanga significativa la riduzione degli eventi anche nei gruppi con pazienti più anziani. Per tutti gli outcome secondari inclusi nello studio, gli effetti mostrati sia dalle donne che dagli uomini sono stati simili. L'interruzione della terapia è stata simile nella popolazione sia per età che per sesso, sebbene l'esacerbazione dell'insufficienza cardiaca si sia manifestata nelle donne più giovani (5.4% donne vs 2.2% uomini) e la bradicardia negli uomini più anziani (3.5% uomini v 0.7% donne). L'analisi ha confermato che il sesso non influenza l'efficacia dei beta bloccanti utilizzati nel trattamento dell'insufficienza cardiaca. Dati provenienti da trial randomizzati non hanno evidenziato differenze di tollerabilità di questi farmaci quando confrontati con placebo per eventi quali: vertigini, diarrea, aumento della glicemia, depressione o letargia.

I risultati di questo studio dimostrano che indipendentemente dall'età e dal sesso, i pazienti affetti da insufficienza cardiaca con ritmo sinusale beneficiano del trattamento con beta bloccanti, in quanto questi farmaci riducono il rischio di morte e ricovero ospedaliero. Questi risultati possono contribuire a rassicurare i clinici sulla tollerabilità della terapia con beta bloccanti nei pazienti più anziani di entrambi i sessi.

Parole chiave: efficacia; tollerabilità; beta bloccanti; insufficienza cardiaca.

Conflitto di interessi: alcuni autori hanno ricevuto sovvenzioni da parte di aziende farmaceutiche per la conduzione di questo studio. Alcuni di questi hanno anche beneficiato di collaborazioni con aziende farmaceutiche (sia retribuite che non retribuite), per la conduzione di progetti diversi dallo studio descritto.

Riferimenti bibliografici: Kotecha D et al. Effect of age and sex on efficacy and tolerability of β blockers in patients with heart failure with reduced ejection fraction: individual patient data meta-analysis. *BMJ*. 2016 Apr 20;353: i1855.

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

Studio osservazionale trasversale sull'iter regolatorio autorizzativo di nuovi dispositivi medici

A cura della Dott.ssa Maria Cecilia Giron

L'introduzione di nuovi dispositivi medici (DM) è essenziale per il progresso in medicina. Fino ad alcuni anni fa questi erano immessi in commercio con poca o quasi nessuna evidenza scientifica con il rischio in alcuni casi di essere più un pericolo che un beneficio. Per questo la FDA ha sviluppato un iter registrativo rapido ed efficiente per assicurare la disponibilità di dispositivi innovativi sicuri ed efficaci. Per l'approvazione di nuovi DM ad alto rischio è richiesta la valutazione prima in studi first-in-human e poi in sperimentazioni cliniche con un numero più ampio di pazienti mentre nel caso di DM a basso rischio il processo autorizzativo è molto meno stringente e più rapido.

Il presente studio ha avuto lo scopo di valutare l'iter regolatorio per l'approvazione di nuovi dispositivi medici.

In questo studio osservazionale trasversale i ricercatori dell'*Imperial College* (Londra, UK) hanno eseguito una ricerca su PubMed nel periodo 1 gennaio 2000 – 31 dicembre 2004 al fine di identificare: i) tutti gli studi clinici riguardanti nuovi DM, ii) se questi erano stati sottoposti ad iter autorizzativo dalla FDA, iii) eventuale contributo di partner universitari o industriali nel processo di approvazione. Per l'indagine il DM è stato definito come riportato dalla FDA ed è stato considerato nuovo solo in assenza di studi clinici precedenti al 2000. È stato scelto un periodo di cinque anni al fine assicurare un periodo sufficientemente lungo per il processo autorizzativo. Nella ricerca sono stati inclusi tutti gli articoli con studi clinici riguardanti nuovi DM e sono state escluse tutte le indagini riguardanti nuove strumentazioni da laboratorio o nuovi impieghi di DM già in commercio. Per ogni indagine sono state estratte le seguenti informazioni: il tipo di DM, l'applicazione medica ed il coinvolgimento dell'industria o dell'università. Per ogni DM è stato consultato il *database* della FDA dove esistono diversi iter regolativi a seconda della tipologia di DM. La notifica prima dell'immissione in commercio [510(k)] è il processo autorizzativo seguito per i DM sostanzialmente equivalenti a strumenti già in commercio e spesso non necessitano di dati clinici. L'approvazione prima dell'immissione in commercio se il DM non è sostanzialmente equivalente e richiede ragionevoli evidenze di sicurezza ed efficacia. L'esenzione di DM a fini umanitari viene applicata nel caso di apparecchiature impiegate in pazienti con malattie rare. La ricerca su PubMed è stata eseguita nell'agosto del 2015 al fine di avere un periodo di almeno dieci anni fra pubblicazione dello studio clinico ed ottenimento dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Di un totale di 5574 articoli estratti da PubMed sono stati analizzati 218 studi clinici riguardanti nuovi DM, principalmente svolti da ricercatori provenienti dagli Stati Uniti (70/218, 32%) o dalla Germania (43/218, 20%). La maggior parte dei DM erano strumenti (86/218, 39%) o impianti (79/218, 36%), sviluppati solo ed esclusivamente dall'industria (140/218, 64%) o dall'università (46/218, 21%) o da un partenariato fra industria ed accademia (32/218, 15%). Solo 99 dei 218 DM (45%), descritti negli studi clinici estratti da PubMed, hanno ricevuto

autorizzazione all'immissione in commercio tramite notifica [510(k)] (78/99, 79%), o approvazione (17/99, 17%) o esenzione umanitaria (4/99, 4%). L'autorizzazione da parte dell'ente regolatorio è stata concessa fra aprile 1997 e settembre 2014, con un periodo mediano di ritardo fra la pubblicazione e l'immissione in commercio di 2 mesi (intervallo interquartile -10,8 a 26,3 mesi). In particolare 43 DM (43%) sono stati approvati prima della pubblicazione di studi clinici. Gli studi clinici di DM autorizzati sono risultati essere soprattutto studi di serie di casi con evidenza di livello 4 (89/99, 90%).

In conclusione, gli autori hanno evidenziato che circa la metà dei nuovi DM investigati con studi clinici ricevono l'autorizzazione all'immissione in commercio dalla FDA. Nella maggior parte dei casi l'iter regolatorio seguito risulta quello con il processo di notifica 510(k) che spesso precede la pubblicazione in letteratura della sperimentazione clinica.

Parole chiave: dispositivo medico, autorizzazione all'immissione in commercio, FDA

Conflitto d'interesse: nessuno

Riferimento bibliografico:

Marcus HJ et al. Regulatory approval of new medical devices: cross sectional study. *BMJ*. 2016, 20; 353:i2587. doi: 10.1136/bmj.i2587.

Processo di approvazione di nuovi tipi di dispositivi spinali: problematiche e raccomandazioni

A cura delle Dott.sse Eleonora Veglia e Arianna Carolina Rosa

I trattamenti per pazienti affetti da patologie spinali e relativi sintomi sono associati a grandi costi per il sistema sanitario e questi costi sono destinati ad aumentare ulteriormente ogni anno. Tra le diverse ragioni per l'aumento dei costi bisogna considerare l'approvazione di nuove tecnologie, quali i dispositivi spinali, che sono normalmente più costosi rispetto alle tecnologie preesistenti. Se si considerano le esperienze passate, i casi di fallimento dei dispositivi medici sollevano dubbi riguardo possibili falle nel processo di approvazione al commercio. Di conseguenza, è opinione degli autori che i meccanismi regolatori debbano essere più rigorosi.

L'articolo, focalizzandosi sulla giustificazione procedurale riguardo nuove tecnologie nella chirurgia spinale, vuole fornire una visione di insieme della regolamentazione da parte dell'FDA degli impianti spinali al fine di sottolineare le problematiche e le opportunità attuali per la chirurgia spianale. Nello specifico l'articolo analizza in dettaglio due casi: il X-Stop® (Med- tronic Inc., Minneapolis, MN, USA) e il Dynesys® (Zimmer Inc., Warsaw, IN, USA).

La metodologia utilizzata ha previsto da un lato l'analisi del sito web dell'FDA identificando regolamentazioni, protocolli, linee-guida sui dispositivi medici (inclusi gli impianti spinali) nonché documenti specifici sui dispositivi X-Stop® e Dynesys®. Dall'altro lato sono stati identificati, tramite *PubMed*, *Embase* ed il *Cochrane Database*, gli RCT e gli studi di costo-efficacia inerenti i due dispositivi in oggetto. Sono stati esclusi studi *in vitro* ed *in vivo* di tipo biomeccanico, studi di *imaging*, estratti di congressi, *expert opinion*, note tecniche, risposte degli autori, articoli in lingua non-inglese.

Dall'analisi effettuata è emerso che la regolamentazione degli impianti spinali presenta diverse problematiche. I nuovi dispositivi spinali dovrebbero migliorare gli *outcome* e la sicurezza per i pazienti ad un costo ragionevole. La problematica maggiore è rappresentata dall'ottenere una valutazione rigorosa prima della diffusione. I produttori spesso attribuiscono alle loro tecniche caratteristiche di superiorità rispetto alle tecnologie *standard*.

Nel caso del X-Stop®, un dispositivo di classe III (PMA) designato per ridurre la sintomatologia dolorosa della stenosi spinale lombare, questo ha vantato una minore invasività in confronto alla chirurgia *standard*. La procedura di approvazione per questo dispositivo da parte dell'FDA

è iniziata il 6 gennaio 2004. Prima dell'approvazione finale avvenuta il 21 novembre 2005 il protocollo originario è stato modificato l'1 aprile, il 20 maggio, il 2 agosto ed il 27 dicembre 2004, nonché il 22 giugno ed il 14 novembre 2005. Ad oggi sono stati pubblicati su questo dispositivo 10 RCT e 3 studi di costo-efficacia. L'approvazione si è basata principalmente su uno studio comparativo tra l'impianto e il trattamento conservativo, ma nessun confronto è stato effettuato rispetto alla chirurgia decompressiva *standard*. Dopo l'ottenimento del PMA, sono stati condotti 9 studi comparativi di confronto tra il dispositivo e chirurgie decompressive alternative, altri strumenti e trattamenti di tipo non chirurgico. L'approvazione è stata inoltre vincolata alla sottomissione di dati di sicurezza ed efficacia a 2 e 5 anni di *follow-up*. Lo studio prospettico di Fase IV a 5 anni, *The Condition of Approval Study (COAST)*, è stato concluso nel 2012, ma i dati non sono ancora stati pubblicati.

Il dispositivo Dynesys®, classe II, procedura 510(k), ha lo scopo di fornire immobilizzazione e stabilizzazione del segmento spinale come trattamento aggiuntivo alla fusione ed in seguito alla instabilità cronica o deformità e fallimento della fusione preventiva. Il vantaggio preteso è la conservazione della capacità motoria e l'abilità nel prevenire la degenerazione del segmento adiacente. Dynesys® ha ricevuto approvazione secondo il modello 510(k) perché considerato sostanzialmente equivalente al sistema di fissazione spinale Silhouette®. In seguito è stato riconosciuto quale nuovo trio di trattamento e la procedura per la PMA è stata avviata. Il 4 novembre 2009 l'applicazione è stata respinta. Infatti, nonostante una revisione condotta dal *National Institute for Clinical Excellence (NICE)* nel Regno Unito nel 2009 indichi il dispositivo come sicuro ed efficace, il *gold standard* rimane la tecnica di fusione rigida. Attualmente il Dynesys® è il dispositivo per la stabilizzazione dinamica più usato, ma in USA il suo uso in tal senso è *off-label*. L'approvazione 510(k) nel 2004 si era basata su una *review*, un singolo studio prospettico multicentrico non-randomizzato e non-controllato ed uno studio *in vitro*. Nessuno di questi era stato condotto in USA, uno dei requisiti richiesti dall'FDA. La limitata disponibilità di letteratura nel 2004 è rilevata come un grosso punto di critica, visto che il dispositivo Dynesys® è in realtà stato approvato in Europa nel 1999. Ad oggi continuano a mancare studi di costo-efficacia.

In conclusione, gli autori affermano che ogni tipo di nuovo impianto spinale dovrebbe essere valutato in almeno un RCT che confronti il nuovo dispositivo non con un trattamento non-chirurgico ma bensì con la chirurgia standard. Considerando poi la classificazione di rischio, gli autori sostengono che nel caso di un dispositivo di classe III l'FDA dovrebbe usare il sistema GRADE per valutare il livello di evidenze cliniche per quanto concerne le nuove tecnologie. Viene infine auspicata l'adozione di un atteggiamento simile a quello tenuto per il modo farmaceutico. Gli autori affermano che non è loro intento quello di suggerire la richiesta di prove di efficacia a lungo termine da parte dell'FDA, questo non sarebbe realistico sulla base delle risorse disponibili, ma sostengono che il ruolo dell'FDA dovrebbe essere verificare se ci sono evidenze di efficacia e di costo-efficacia sufficienti. D'altro canto l'applicante (sviluppatore o produttore che sia) dovrebbe occuparsi di fornire sufficienti ed adeguati dati al fine di facilitare il processo decisionale dell'Agenzia Regolatoria.

Parole chiave: dispositivi medici, Dynesys®, X-Stop®

Conflitto d'interesse: nessuno

Riferimento bibliografico:

Bisschop A and van Tulder MW. Market approval processes for new types of spinal devices: challenges and recommendations for improvement. *Eur Spine J.* 2016 May 27. [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

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),
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Seconda Università di Napoli) Dotto.ssa Maria Teresa Galiulo (Università di Pisa) Dott.ssa Cecilia Giron (Università di Padova) Dott.ssa Francesca Groppa (Università di Padova) Prof. Domenico Motola (Università di Bologna) Dott.ssa Ariana Carolina Rosa (Università di Torino) Dott.ssa Emanuela Salvatorelli (Univ. Campus Bio-Medico Roma) Dott.ssa Lara Testai (Università di Pisa, GdL SIF di Farmacognosia) Dott. Marco Tuccori (Azienda Ospedaliera e Università di Pisa) Dott.ssa Eleonora Veglia (Università di Torino)

Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF

Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"

Contatti: webmaster@sifweb.org



Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

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

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

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 con oggetto: CANCELLA.
