



Newsletter numero 196 del 15.09.2016

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

- Cosa fare quando l'outcome primario di uno studio fallisce
- Efficacia di alirocumab in soggetti associati ad elevato rischio cardiovascolare, con o senza ipercolesterolemia familiare eterozigote: un'analisi aggregata di otto studi clinici di fase III del programma ODYSSEY
- Gemcitabina più cisplatino versus fluorouracile più cisplatino nel trattamento del carcinoma nasofaringeo ricorrente o metastatico: uno studio di fase 3 multicentrico, randomizzato, aperto
- Boceprevir o telaprevir nel trattamento dell'infezione cronica del virus dell'epatite C: l'esperienza italiana nel mondo reale
- Efficacia clinica e sicurezza della medicina naturale cinese in supporto al trattamento farmacologico della tosse variante asma -Meta-analisi di 20 studi randomizzati controllati.
- Correlazione tra aderenza alla terapia ed esiti nei pazienti anziani con diabete mellito di tipo 2: risultati ottenuti dall'analisi del database 'Medicare Supplemental'

Cosa fare quando l'outcome primario di uno studio fallisce

A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

La credibilità di uno studio è data da un'ipotesi pre-specificata che aiuti gli autori ad evitare affermazioni potenzialmente falso-positive sulla base di un'analisi esplorativa dei dati. Ciò nonostante, una pratica ancora diffusa è quella di etichettare tutti gli studi clinici randomizzati come negativi o positivi sulla base del *P value* (valore P, cioè di Probabilità o livello di significatività) inferiore allo 0,05 per l'outcome primario. Questa visione è troppo semplicistica. Il *P value* dovrebbe essere interpretato come un *continuum* in cui, minore è il suo valore maggiore è la forza dell'evidenza per un reale effetto del trattamento. Gli intervalli di confidenza sono anche utili per indicare il *range* di incertezza del valore stimato per l'effetto del trattamento. Inoltre, l'interpretazione di qualsiasi studio dovrebbe dipendere dalla totalità delle evidenze (es. *outcomes* primari, secondari e di sicurezza) e non solo da un singolo *end-point*.

Lo scopo della revisione di seguito presentata è stato quello di sottolineare il processo valutativo da seguire quando l'outcome primario di uno studio è inizialmente percepito come negativo, portando a supporto una serie di studi.

Il non raggiungimento del livello di significatività del 5% è certamente non promettente per il trattamento in esame. Tuttavia, gli autori della revisione hanno valutato alcune domande da porsi (tra cui "Cosa è stato fatto di sbagliato?", "Il trattamento è davvero inefficace?", "Vi sono barlumi di speranza?", "Cosa vi è dopo?"), che aprono la strada verso il progresso.

Vi sono segni di potenziale beneficio?

Stabilire se è possibile dedurre segni di beneficio associati al trattamento dal *P value* > 0,05 richiede una considerazione ponderata. Quando i risultati primari di uno studio sono completamente neutrali, l'interpretazione è inequivocabile. Ad esempio, quando lo studio PERFORM relativo a terutroban vs aspirina in pazienti con ictus ischemico non ha mostrato differenze significative tra i gruppi rispetto all'*end-point* primario composito (ictus ischemico, infarto del miocardio o altre cause vascolari di morte) (*Hazard ratio*, HR 1,02; Intervallo di Confidenza, IC95%: 0,94-1,12), lo studio è stato sospeso precocemente per l'inconsistenza dei dati e nessun vantaggio in termini di sicurezza per terutroban è stato determinato. Questi risultati supportano l'interpretazione di uno "studio negativo". Al contrario, lo studio TORCH, in cui gli effetti del salmeterolo più fluticasone proprionato vs placebo sono stati valutati in pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), il *P value* per l'outcome primario di morte da tutte le cause è stato di 0,052 e sono stati riscontrati benefici significativi per tutti gli altri *outcomes* (es. esacerbazione della BPCO e stato di morte). Quindi, i risultati di questo studio hanno meritato un'interpretazione più costruttiva rispetto ad uno "studio negativo".

Lo studio non aveva la potenza necessaria?

L'inclusione di un basso numero di pazienti in uno studio aumenta il rischio di non osservare un beneficio significativo associato al trattamento, anche se lo stesso esiste. Ad esempio, in uno studio relativo al bisoprololo vs placebo in pazienti con scompenso cardiaco, l'HR per l'*end-point* primario, quale il decesso da tutte le cause, è stato di 0,80 (IC95%: 0,56-1,15; P=0,22). Tuttavia, con soli 621 pazienti, lo studio non era sufficientemente potente. Fortunatamente, gli sponsor hanno avviato un secondo studio (CIBIS II), includendo ben 2647 pazienti, il quale ha mostrato che la mortalità era inferiore tra quelli che avevano ricevuto bisoprololo rispetto al placebo (HR 0,66; IC95%: 0,54-0,81; P<0,0001). Da notare che la mortalità stimata del 34% più bassa con bisoprololo nel secondo studio rientrava nel 95% dell'IC riportato nel primo studio. In generale, quando uno studio è di piccole dimensioni per determinare gli effetti modesti di un trattamento, è appropriato descrivere i risultati come non conclusivi piuttosto che negativi. Pertanto, uno studio adeguatamente potente richiede un accumulo di un numero sufficiente di eventi relativi all'outcome primario, che può essere raggiunto reclutando più pazienti, arruolando pazienti a rischio più elevato, prolungando il *follow-up*, specificando un

outcome che si verifica con maggiore frequenza (compreso l'uso dei risultati compositi), o una loro combinazione.

L'*outcome* primario era appropriato (o definito in modo accurato)?

L'utilizzo di un *outcome* composito determina un incremento del numero di eventi primari, ma non necessariamente un aumento del potere statistico dello studio. Per esempio, nello studio PROactive, in cui il pioglitazone è stato comparato con il placebo in pazienti affetti da diabete di tipo 2, l'*outcome* primario composito riguardava il decesso, l'infarto del miocardio, l'ictus, la sindrome coronarica acuta, la chirurgia endovascolare o l'amputazione della gamba. Nel gruppo di trattamento con pioglitazone sono stati registrati 514 eventi primari, mentre nel gruppo placebo 572, con un *P value* di 0,08. Per l'*outcome* composito più convenzionale di morte, infarto miocardico o ictus, vi sono stati 301 eventi nel gruppo con pioglitazone vs 358 eventi nel gruppo placebo ($p=0,03$). Pertanto, l'aggiunta di altri eventi ha contribuito solamente a creare un "rumore di fondo", diluendo un effetto potenzialmente reale in non significativo.

Il successo di uno studio può dipendere dalla definizione degli *outcomes* e dal metodo utilizzato per raggiungerli. Per esempio lo studio CHAMPION PLATFORM, in cui è stato confrontato il cangrelor vs clopidogrel in pazienti sottoposti ad intervento coronarico percutaneo (PCI), è stato interrotto per inconsistenza dei risultati, poiché il cangrelor non ha mostrato benefici rispetto agli *outcomes* primari (morte, infarto del miocardio, rivascolarizzazione entro 48 ore dall'episodio ischemico). Tuttavia, la definizione di infarto miocardico periprocedurale non identifica in modo corretto gli infarti che si sono verificati subito dopo PCI in pazienti con sindrome coronarica acuta e biomarcatori positivi, mentre una più precisa definizione di infarto del miocardio avrebbe potuto contribuire all'ottenimento di risultati positivi. Infatti, in un successivo studio, CHAMPION PHOENIX, sono stati valutati in modo più attento l'aumento e la caduta dei valori dei biomarcatori e gli eventi clinici per meglio discriminare infarti miocardici periprocedurali. È stata riscontrata una percentuale più bassa del 22% per l'*outcome* primario nelle prime 48 ore (morte, infarto del miocardio, trombosi dello *stent*, o rivascolarizzazione dopo ischemia) con cangrelor rispetto al clopidogrel ($P=0,005$) e ciò ha portato all'approvazione del farmaco in studio sia negli Stati Uniti che in Europa.

La popolazione era appropriata?

Quando un nuovo trattamento fallisce è opportuno chiedersi se è stata studiata una popolazione sbagliata di pazienti. Per esempio, due grandi studi, BEAUTIFUL e SIGNIFY, condotti sull'ivabradina in pazienti con malattia coronarica stabile, non sono riusciti a dimostrare alcun beneficio del trattamento. Tuttavia, nello studio SHIFT, che ha incluso pazienti con scompenso cardiaco cronico, l'incidenza dell'*outcome* primario, morte cardiovascolare o ospedalizzazione per scompenso cardiaco, era del 22% più bassa con ivabradina rispetto al placebo ($P<0,0001$). Quindi, per il successo di uno studio cardine è essenziale selezionare una popolazione appropriata sulla base di effetti meccanicistici e studi preliminari.

Il regime di trattamento era appropriato?

Determinare il regime di dosaggio per un nuovo farmaco, in uno studio considerato cruciale, può risultare impegnativo. Infatti, a posteriori, i fallimenti riportati nello studio TARGET di tirofiban e di moxonidina nello studio MOXON per la prevenzione di eventi ischemici associati a rivascolarizzazione coronarica percutanea, potrebbero essere il risultato di una scelta di dosi troppo basse nel caso di tirofiban e troppo elevate nel caso di moxonidina. Tuttavia, questa osservazione, anche se basata su un riesame dei dati *in vitro* o di fase II, raramente porta a uno studio successivo dove viene testata la dose potenzialmente più appropriata.

Alcuni studi minimizzano questo rischio con un disegno dello studio a tre gruppi, che prevedono due regimi di dose per il nuovo farmaco; un esempio è il PEGASUS-TIMI, uno studio in cui sono stati impiegati, per un uso a lungo termine, la dose più bassa di ticagrelor (60 mg), la dose maggiore (90 mg) e la dose placebo dopo più di un anno dall'infarto del miocardio.

Vi erano carenze nella conduzione dello studio?

L'efficacia reale di un trattamento potrebbe essere diluita, o scomparire del tutto, se vi è scarsa aderenza al protocollo di studio. Per esempio, nello studio TOPCAT, condotto in sei paesi su spironolattone vs placebo, in pazienti con scompenso cardiaco e con frazione di eiezione ventricolare sinistra preservata, l'*outcome* composito (morte cardiovascolare, arresto cardiaco o ospedalizzazione per scompenso cardiaco) ha mostrato solo un *trend* non significativo a favore del spironolattone (*Hazard Ratio*, HR=0,89; 95%CI:0,77-1,04; P=0,14). Tuttavia, i pazienti arruolati in Russia e Georgia avevano manifestato pochissimi *outcomes* primari, il che suggerisce che vi è stato un fallimento, in questi paesi, nella conduzione dello studio o nell'arruolamento di pazienti atipici. Rimodulando l'analisi ai soli altri 4 paesi coinvolti si è osservato un significativo beneficio del trattamento (HR 0,82; 95%CI: 0,69-0,98; P=0,026). Questa evidenza post-hoc ha portato ad un dibattito per poter stabilire se essa fosse abbastanza convincente da consigliare lo spironolattone in pazienti con scompenso cardiaco e frazione di eiezione ventricolare sinistra preservata.

È corretto rivendicare la non inferiorità?

Quando un nuovo trattamento fallisce nel dimostrare la sua superiorità rispetto ad un controllo attivo, è corretto rivendicare la non inferiorità? Tale rivendicazione può essere richiesta se il nuovo trattamento ha altri vantaggi (meno invasivo, meno eventi avversi), ma nella maggior parte dei casi è opportuno solo se l'ipotesi di non inferiorità è stata prespecificata. Per esempio nello studio VALIANT, in cui pazienti con infarto complicato hanno ricevuto valsartan, captopril o entrambi, non è stato osservato alcun beneficio con valsartan in termini di *outcome* primario, ossia decesso da tutte le cause (HR 1,00; 97,5%CI: 0,90-1,11; P=0,98). Tuttavia, l'intervallo di confidenza escludeva il precedente margine di non inferiorità di 1,13, il che ha permesso di concludere che il valsartan non era inferiore al captopril. Valsartan è, quindi, un'alternativa valida per i pazienti che non possono assumere captopril a causa di eventi avversi non tollerati (es. tosse, alterazione del gusto, rash, ecc.).

Evidenze in specifici sottogruppi generano segnali positivi?

Sebbene sia appropriato considerare i risultati ottenuti in sottogruppi di pazienti, se i risultati complessivi relativi all'*outcome* primario sono neutrali o negativi, può essere forviante tener conto dei dati per sottogruppi. Pertanto, è difficile trovare un esempio in cui un apparente beneficio in un sottogruppo di pazienti in uno studio con *outcome* negativo abbia portato ad una conferma positiva in un *trial* successivo.

Gli *outcomes* secondari mostrano evidenze positive?

Se gli *outcome* primari falliscono, le evidenze positive degli *outcome* secondari possono essere considerate come fonte di ipotesi. Certamente è improbabile che possa poi avvenire l'approvazione del nuovo farmaco. Tuttavia, in alcuni casi, le evidenze secondarie sono abbastanza convincenti da influenzare le linee guida e la pratica clinica. Per esempio, nello studio ASCOT, in cui veniva confrontata l'azione dell'amlodipina vs atenololo per il trattamento dell'ipertensione, l'HR per l'*endpoint* primario composito di infarto miocardico non fatale o malattia coronarica fatale era di 0,90 (95%CI: 0,79-1,02; P=0,11). Tuttavia, sono risultati inconfutabili i dati a sostegno dell'evidenza della superiorità della amlodipina in termini di ictus, eventi cardiovascolari totali, morte per qualsiasi causa e diabete di nuova insorgenza (rispettivamente P<0,001, P<0,0001, P=0,02 e P<0,0001). La scelta dell'obiettivo primario con l'esclusione di ictus in uno studio sull'ipertensione è stata sicuramente inusuale. Questi risultati supportano le raccomandazioni contro l'uso dell'atenololo come agente antipertensivo di prima o seconda linea. Pochi sono studi adeguatamente potenti da valutare gli effetti sulla mortalità. Può essere difficile interpretare correttamente uno studio ampio che mostra una riduzione della mortalità da tutte le cause, il che è plausibile ma non prespecificato, soprattutto se l'esito primario era negativo. Ad esempio, nello studio MATRIX, i pazienti con sindrome coronarica acuta sottoposti a PCI sono stati assegnati in modo casuale a ricevere terapia anticoagulante procedurale con bivalirudina o eparina non frazionata. Non vi era alcuna differenza significativa negli *outcome* primari di morte a 30 giorni, infarto miocardico, o ictus (Rischio Relativo, RR=0,94; 95%CI: 0,81-1,09; P=0,44). Tuttavia, la bivalirudina era associata ad una incidenza nettamente inferiore di sanguinamento maggiore, così come la riduzione della

mortalità (RR=0,71; 95%CI: 0,51-0,99; P=0,04), un risultato osservato anche in alcuni studi precedenti. La ridotta mortalità con bivalirudina, sebbene plausibile, richiede idealmente uno studio aggiuntivo adeguatamente potente per giungere ad una conclusione.

Analisi alternative possono essere di supporto?

Un'analisi corretta per covariate, che includa variabili al basale strettamente correlate all'*outcome* primario, determina una maggiore potenza statistica rispetto ad un'analisi grezza/non corretta. Tuttavia, se non sono state prespecificate le covariate prese in esame e l'analisi aggiustata per covariate come analisi primaria, i risultati sono considerati come interessanti ed esplorativi, ma non conclusivi. Ad esempio, nello studio SPARCL, in cui è stata valutata l'efficacia del trattamento con atorvastatina vs placebo a seguito di ictus o attacco ischemico transitorio, un'analisi non aggiustata ha prodotto un risultato *borderline* a favore dell'atorvastatina per l'*outcome* primario di recidiva di ictus (P=0,05). Un'analisi prespecificata e aggiustata per covariate, che ha tenuto conto della regione geografica, evento all'ingresso e sua durata, età e sesso, ha prodotto un HR di 0,84 (95%CI: 0,71-0,99; P=0,03). In base alla premessa discutibile che un livello di significatività del 5% dovrebbe essere di fondamentale importanza, risulta discutibile ritenere che lo studio sia "positivo". Una valutazione più ragionevole è che nel complesso vi è una modesta evidenza di un beneficio del trattamento.

Analisi per protocollo o per trattamento (per-protocol o as-treated)

L'analisi condotta in accordo al principio *intention-to-treat* (ITT) è il metodo principalmente utilizzato per fare un confronto valido tra due strategie terapeutiche in base agli intenti iniziali di trattamento e non sui trattamenti effettivamente somministrati. Quando questo tipo di analisi non raggiunge la significatività statistica, si può ipotizzare che la non aderenza alla terapia potrebbe aver mascherato gli effetti reali del trattamento e che le analisi *per-protocol* o *as-treated* potrebbero essere più veritiere. Purtroppo, questo secondo approccio introduce un *bias* di selezione, perché i pazienti che non aderiscono al regime di trattamento e quelli che passano ad un'altra terapia, possono avere una prognosi diversa non correlata al trattamento effettivo. Quindi, tali analisi raramente influenzano le conclusioni riguardanti l'efficacia del farmaco in esame basata sul principio ITT. Tuttavia l'analisi sul trattamento può essere considerata appropriata quando vengono prese in considerazione problematiche di sicurezza.

Nello studio STICH, in cui è stato valutato il trattamento di CABG vs terapia medica nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra, dall'analisi ITT è emerso che l'HR per l'*endpoint* primario di morte per qualsiasi causa con un follow-up di 4 anni era di 0,86 (95%CI: 0,72-1,04; P=0,12). Sia nell'analisi *as-treated* (in cui tutti i pazienti che hanno ricevuto CABG nel primo anno, inclusi i pazienti che sono sopravvissuti a CABG, sono stati confrontati con coloro che hanno ricevuto la sola terapia medica) che nell'analisi *per-protocol* (in cui sono stati esclusi i dati di tutti i pazienti che sono passati ad altra terapia entro il primo anno) hanno rivelato una più bassa mortalità con CABG (rispettivamente P<0,001 e P=0,005). Tuttavia, non è stata evidenziata nessuna differenza tra i due trattamenti rispetto all'*outcome* primario. Inoltre, i dati di *follow-up* a 10 anni nello studio STICH hanno mostrato una più bassa mortalità con CABG rispetto alla sola terapia medica nella popolazione ITT (HR=0,84; 95%CI: 0,73-0,97; P=0,02), supportando, così, un ruolo importante di CABG nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra.

Analisi di eventi ripetuti

Negli studi di malattie croniche come l'insufficienza cardiaca, l'analisi convenzionale di *outcomes* compositi si focalizza sul "tempo al primo evento", ignorando tutti gli eventi che si verificano in seguito. Questo approccio può portare ad una grave perdita in termini di potenza statistica e ad una sottostima dell'effetto del trattamento.

Per esempio, nello studio CHARM-Preserved, in cui è stata valutata l'efficacia di candesartan rispetto al placebo nei pazienti con insufficienza cardiaca e frazione di eiezione ventricolare sinistra preservata, l'HR per l'*endpoint* primario composito del tempo al primo ricovero ospedaliero non programmato per peggioramento dell'insufficienza cardiaca o morte cardiovascolare era di 0,89 (95%CI: 0,77-1,03; P=0,12). Una successiva analisi di tutte le ospedalizzazioni associate a scompenso cardiaco, incluse le ospedalizzazioni ripetute, ha mostrato un *rate ratio* di 0,75 (95%CI: 0,62-0,91; P=0,003). Gli autori hanno concluso,

pertanto, che "gli eventi ricorrenti dovrebbero essere inclusi nell'analisi di future sperimentazioni cliniche riguardanti l'insufficienza cardiaca".

Esistono evidenze esterne positive?

Quando, in uno studio di adeguata potenza, l'*outcome* primario fallisce, nonostante evidenze pre-esistenti positive, bisogna rivalutare la forza e la qualità dello studio stesso. Non sono forti le evidenze derivanti da studi non randomizzati e con *endpoint* surrogati, mentre più affidabili sono quelle provenienti da studi analoghi o meta-analisi che hanno coinvolto simili gruppi di pazienti, trattamenti ed esiti. Per esempio nello studio ASPEN, in cui è stato valutato l'uso di atorvastatina rispetto al placebo nei pazienti con diabete di tipo 2, l'HR per l'*endpoint* primario composito, costituito da vari eventi cardiovascolari, era di 0,90 (95%CI: 0,73-1.12; P=0,34). Alla luce delle evidenze positive ottenute da altri studi associati al trattamento con le statine e condotti in diverse popolazioni di pazienti, i risultati dello studio ASPEN sono stati deludenti.

Nello studio CARDS di maggiore dimensione, in cui è stata confrontata l'atorvastatina vs placebo nei pazienti con diabete di tipo 2, l'HR per l'*outcome* primario composito (che era simile a quello nello studio ASPEN) era di 0,63 (95% CI: 0,48-0,83; P=0,001), ed inoltre anche una meta-analisi dei due studi ha prodotto una conclusione positiva. Alla luce di ciò, lo studio ASPEN potrebbe essere considerato uno studio sulle statine "sfortunato", in quanto l'incongruenza tra i due studi non è elevata, tenuto conto anche della sovrapposizione degli intervalli di confidenza.

In generale, i risultati ottenuti da un ampio studio randomizzato e di potenza adeguata sono preferibili rispetto a quelli ottenuti da una meta-analisi di studi più piccoli. Discrepanze tra essi possono essere risolte solo mediante altri studi.

Vi è un forte razionale biologico a favore del trattamento?

Quasi ogni nuovo farmaco, in fase III di sviluppo, ha a sostegno una base di evidenze e di dati provenienti da studi condotti su animali e studi clinici precoci. Tuttavia, vi sono esempi di grandi studi pilota che non sono riusciti a dimostrare l'efficacia di un trattamento (e che rivelano, ad oggi, problemi di sicurezza imprevisti).

In conclusione, tale revisione ha evidenziato che nel caso in cui l'*outcome* primario di uno studio fallisce nel raggiungere una significatività statistica, i ricercatori dovrebbero porsi una serie di domande, utili a chiarire se il nuovo trattamento può ancora avere valore.

Alla luce di una attenta valutazione dei risultati, gli autori della revisione suggeriscono che si può procedere in uno dei seguenti modi: dichiarare che lo studio è positivo (sebbene i risultati dell'*outcome* primario non siano statisticamente significativi in base a quanto pre-specificato), migliorare il disegno di studi futuri (in termini di regime terapeutico, tipologia e grandezza della popolazione in studio, scelta degli *outcomes*, ecc.) e abbandonare il trattamento perché inefficace. Tuttavia, la migliore opzione è quella di pianificare in maniera rigorosa lo studio, anticipando anche potenziali criticità, al fine di aumentare la probabilità di raggiungere conclusioni decisive.

Parole chiave: *outcome* primario, P value, esiti negativi, revisione.

Conflitti d'interesse: Nessun autore ha dichiarato di aver finanziamenti per lo svolgimento dello studio.

Riferimento bibliografico:

Pocock SJ, Stone GW. The Primary Outcome Fails - What Next? N Engl J Med. 2016;375(9):861-70.

Efficacia di alirocumab in soggetti associati ad elevato rischio cardiovascolare, con o senza ipercolesterolemia familiare eterozigote: un'analisi aggregata di otto studi clinici di fase III del programma ODYSSEY*A cura del Prof. Andrea Tarozzi*

I livelli elevati di colesterolo delle lipoproteine a bassa densità (LDL-C) sono un importante fattore di rischio per lo sviluppo e il peggioramento della malattia aterosclerotica cardiovascolare (CV). Tuttavia, molti di questi soggetti non raggiungono gli obiettivi di riduzione di LDL-C, pur avendo ricevuto la terapia con statine alla dose massima tollerata. Alirocumab (ALI) è un anticorpo monoclonale che inibisce la *proprotein convertasi subtilisina/Kexin* tipo 9, e previene il degrado del recettore delle LDL, aumentando di conseguenza la *clearance* di LDL-C. ALI è stato approvato per il trattamento dell'ipercolesterolemia in associazione alla dieta e alla terapia con statine alla dose massima tollerata sia negli Stati Uniti che in Europa. In particolare, in Europa ALI è approvato per soggetti adulti con ipercolesterolemia primaria (ipercolesterolemia familiare eterozigote e non-familiare) o dislipidemie di tipo misto, con o senza altre terapie ipolipemizzanti, che non sono in grado di raggiungere gli obiettivi di riduzione di LDL-C con la dose massima tollerata di statina. L'approvazione, inoltre, consente anche l'uso di ALI in monoterapia o terapia di combinazione con altre terapie ipolipemizzanti in soggetti intolleranti alle statine, o per soggetti per i quali le statine sono controindicate.

Lo scopo dello studio è stato quello di valutare l'efficacia e la sicurezza di ALI in soggetti associati ad elevato rischio cardiovascolare, con o senza ipercolesterolemia familiare eterozigote, aggregando i dati di studi clinici di fase III.

L'analisi dello studio ha considerato i dati relativi a otto studi clinici di fase III, randomizzati e in doppio cieco, del programma ODYSSEY. Tutti gli studi clinici sono stati condotti in soggetti in terapia con statine. In sei studi clinici, i soggetti hanno ricevuto statine alla dose massima tollerata (pari al 91% del numero totale di soggetti inclusi nei diversi pool di dati), mentre negli altri due studi i soggetti ricevevano una dose fissa di statina, 20-40 mg di atorvastatina o 10-20 mg di rosuvastatina.

I dati del presente studio sono stati analizzati formando tre pool di dati in base al dosaggio di ALI e al controllo utilizzato in ogni studio clinico. Tre studi clinici hanno confrontato 75/150 mg di ALI ogni 2 settimane (Q2W) versus ezetimibe (EZE) (pool 1, n = 1130 soggetti), tre studi clinici hanno confrontato 75/150 mg di ALI Q2W versus placebo (pool 2, n = 1051 soggetti), e due studi clinici hanno confrontato 150 mg di ALI Q2W versus placebo (pool 3, n = 2448 soggetti). Nei pool 1 e 2, la dose di ALI è stata aumentata in cieco da 75 a 150 mg Q2W dopo 12 settimane se dopo 8 settimane i livelli di LDL-C erano ≥ 70 mg/dL (≥ 70 o ≥ 100 mg/dL, a seconda del rischio CV selezionato nello studio OPTIONS I e II). Sono stati analizzati, anche, i dati di sicurezza in due pool in base al gruppo di controllo. Gli endpoint di efficacia di ALI nei diversi pool di dati, erano misurati in termini di variazione percentuale di LDL-C e altri parametri lipidici, compreso il colesterolo non-HDL (lipoproteine ad alta densità), apolipoproteina B (apo B) e lipoproteina a (Lp-a).

I soggetti in terapia con ALI nei diversi pool hanno registrato una riduzione maggiore di LDL-C dopo 12 e 24 settimane rispetto ai controlli EZE o placebo. Dopo 12 settimane, prima di aumentare la dose di ALI, negli studi dove era prevista questa strategia terapeutica, 75 mg di ALI Q2W riducevano del 49,2% (riduzione del 22,3% nel controllo EZE) e del 44,5% (riduzione del 4,1% nel controllo placebo) i livelli di LDL-C rispettivamente nel pool 1 e 2; nei medesimi tempi di trattamento la dose di 150 mg di ALI Q2W riduceva i livelli di LDL-C del 62,6% (incremento di 1,1% nel controllo placebo) nel pool 3. Per il pool 1 e 2, la dose di ALI è stata aumentata a 150 mg Q2W, rispettivamente, per il 18% e il 35% dei soggetti in terapia. Dopo 24 settimane, la dose di 75/150 mg di ALI Q2W riduceva i livelli di LDL-C del 48,9% nel pool 1 (riduzione del 19,3% nel controllo EZE) e 48,6% nel pool 2 (incremento del 4,2% nel controllo placebo), nei medesimi tempi si registrava una riduzione del 60,4% con la dose di 150 mg di

ALI Q2W nel pool 3 (incremento dello 0,5% nel controllo placebo). In generale, la riduzione dei livelli di LDL-C con ALI si registrava dalla 4 settimana e si manteneva fino alla 78/104 settimane. Considerando tutti i pool un numero maggiore di soggetti ha raggiunto gli obiettivi di riduzione LDL-C con ALI (75-79% entro la 24 settimana) rispetto a EZE (52%) o al placebo (6-8%).

Oltre alla riduzione dei livelli di LDL-C, il trattamento con ALI diminuiva i livelli di colesterolo non-HDL, apo B, e Lp-a. Una riduzione maggiore è stata registrata anche per i trigliceridi versus il controllo placebo nel pool 1 e 2 (rispettivamente, 10,3% e 17,0%, alla 24 settimana). Al contrario, la riduzione di trigliceridi non era significativa rispetto al controllo EZE nel pool 1. I livelli di colesterolo HDL e apo A1 aumentavano in maniera modesta ma significativa, dopo il trattamento ALI versus il controllo EZE e placebo.

Gli eventi avversi, morti e interruzioni di terapia sono risultati simili tra ALI e i gruppi di controllo. Gli eventi avversi più comuni con la terapia di ALI erano nasofaringite, influenza, reazione al sito di iniezione e infezioni delle vie respiratorie superiori.

I risultati del presente studio hanno evidenziato una riduzione maggiore dei livelli di LDL-C in soggetti con alto rischio CV con le dosi di 75 o 150 mg di ALI Q2W rispetto ai controlli, EZE e placebo. La terapia con ALI ha mostrato, inoltre, un profilo di sicurezza sovrapponibile a quello delle terapie di controllo.

Il limite principale di questo studio è l'analisi post hoc di dati aggregati di studi clinici che hanno messo in comune soggetti con un ampio spettro clinico causando, probabilmente, delle variazioni nelle caratteristiche di base.

Conflitti d'interesse: alcuni autori dichiarano di avere ricevuto finanziamenti o di svolgere attività per le aziende Sanofi e Regeneron, che hanno sviluppato l'anticorpo monoclonale Alirocumab.

Parole chiave: Alirocumab, ipercolesterolemia, colesterolo di LDL.

Riferimenti bibliografici: Farnier M et al. Efficacy of alirocumab in high cardiovascular risk populations with or without heterozygous familial hypercholesterolemia: Pooled analysis of eight ODYSSEY Phase 3 clinical program trials. *Int J Cardiol.* 2016 Aug 18;223:750-757.

Gemcitabina più cisplatino versus fluorouracile più cisplatino nel trattamento del carcinoma nasofaringeo ricorrente o metastatico: uno studio di fase 3 multicentrico, randomizzato, aperto

A cura della Prof.ssa Angela Ianaro

Il carcinoma nasofaringeo è un tipo di cancro comune nella Cina del Sud e in generale nelle regioni dell'Asia sud orientale. Gli esiti sono infausti per pazienti con carcinoma nasofaringeo ricorrente e metastatico e non è disponibile una chemioterapia di prima linea ben stabilita per questa grave patologia. Sulla base di evidenze concrete la radioterapia o la chemioterapia sono diventate il trattamento primario per il carcinoma nasofaringeo precoce o loco-regionale avanzato con una sopravvivenza dell'85% a 5 anni. Comunque, il grande potenziale di disseminazione sistemica resta la principale causa di fallimento terapeutico. Inoltre, circa il 15% dei pazienti con carcinoma nasofaringeo presentano metastasi alla diagnosi. L'outcome per questi pazienti è negativo con una sopravvivenza mediana totale di circa 20 mesi. La chemioterapia a base di composti contenenti platino è in genere considerata il trattamento standard per pazienti con carcinoma nasofaringeo ricorrente o metastatico, anche se non sono mai stati condotti studi comparativi con una terapia di supporto. Inoltre, sinora non sono stati condotti studi clinici randomizzati per definire il regime ottimale. Attualmente, il cisplatino associato ad infusione continua di fluorouracile è il regime più utilizzato per il trattamento di

questi pazienti con una risposta compresa tra il 40–65%. Comunque, la breve durata della risposta, le comuni complicanze a carico delle mucose e la necessità di una cateterizzazione venosa profonda rimangono le principali limitazioni a tale regime. Pertanto vi è necessità di individuare una nuova combinazione chemioterapica al fine di prolungare la sopravvivenza e ridurre la tossicità in pazienti con carcinoma nasofaringeo ricorrente o metastatico. La gemcitabina, un analogo pirimidinico inibitore della ribonucleotide reduttasi, ha un ampio spettro di attività antitumorale. Alcuni studi clinici di fase 2 hanno evidenziato che la gemcitabina presenta un'efficacia soddisfacente e una tossicità tollerabile in pazienti con carcinoma nasofaringeo. Comunque, il numero di pazienti arruolato in questi studi è troppo esiguo per trarre conclusioni soddisfacenti.

Scopo di questo studio è stato quello di paragonare l'efficacia e la sicurezza di una terapia a base di gemcitabina più cisplatino versus fluorouracile più cisplatino in pazienti con carcinoma nasofaringeo ricorrente o metastatico.

In questo studio multicentrico, randomizzato, aperto, di fase 3 sono stati arruolati pazienti con carcinoma nasofaringeo ricorrente o metastatico provenienti da 22 ospedali in Cina. I principali criteri di inclusione erano: "Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status" (ECOG PS) di 0 o 1, adeguata funzionalità d'organo e lesioni misurabili in accordo con il "Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1" (RECIST 1.1). Tra il 20 febbraio 2012 ed il 30 ottobre 2015 sono stati arruolati 362 pazienti. I pazienti erano suddivisi, mediante randomizzazione in due gruppi: un gruppo (181 pazienti) riceveva gemcitabina (1 g/m² i.v. nei giorni 1 e 8) e cisplatino (80 mg/m² i.v. al giorno 1); un altro gruppo (181 pazienti) riceveva fluorouracile (4 g/m² in infusione endovenosa continua per 96 h) e cisplatino (80 mg/m² i.v. il giorno 1) una volta ogni 3 settimane per un massimo di 6 cicli. L'endpoint primario era la valutazione della sopravvivenza libera da malattia (PFS) nella popolazione "intention-to-treat". Le analisi di sicurezza erano eseguite nei pazienti che ricevevano almeno un ciclo di trattamento. La mediana del tempo di follow-up per la valutazione della PFS era di 19.4 mesi (IQR 12.1–35.6). La mediana della PFS era di 7.0 mesi (4.4–10.9) nel gruppo della gemcitabina e di 5.6 mesi (3.0–7.0) nel gruppo del fluorouracile (hazard ratio [HR] 0.55 [95% CI 0.44–0.68]; p<0.0001). Un totale di 180 pazienti nel gruppo della gemcitabina e di 173 pazienti nel gruppo del fluorouracile erano inclusi nelle analisi di sicurezza. La mediana di follow-up per la sopravvivenza globale (OS) era di 22.0 mesi (IQR 13.0–33.5). Durante il follow-up, 66 pazienti nel gruppo della gemcitabina e 95 in quello del fluorouracile morivano. La mediana della OS era pari a 29.1 mesi (IQR 12.0–31.5; 95% CI 18.7–39.5) per gemcitabina più cisplatino versus 20.9 mesi (IQR 14.6; 95% CI 16.0–25.8) per fluorouracile più cisplatino (HR 0.62 [95% CI 0.45–0.84]; p=0.0025). Nel gruppo della gemcitabina 15 pazienti raggiungevano una risposta completa, 101 pazienti una risposta parziale, 46 pazienti malattia stabile, 3 pazienti progressione della malattia e 16 pazienti non erano valutabili. Nel gruppo del fluorouracile, 5 pazienti raggiungevano una risposta completa, 71 pazienti una risposta parziale, 80 pazienti malattia stabile, 12 pazienti progressione della malattia e 13 pazienti non erano valutabili.

La proporzione di pazienti che raggiungevano una risposta oggettiva era significativamente maggiore nel gruppo della gemcitabina rispetto a quello del fluorouracile (116 [64%] vs 76 [42%]; rischio relativo 1.5 [95% CI 1.2–1.9]; p<0.0001). Eventi avversi di grado 3 e 4 significativamente differenti tra i gruppi della gemcitabina e del fluorouracile includevano leucopenia (52 [29%] vs 15 [9%]; <0.0001), neutropenia (41 [23%] vs 23 [13%]; p=0.0251), trombocitopenia (24 [13%] vs 3 [2%]; p=0.0007), infiammazione delle mucose (0 vs 25 [14%]; <0.0001). Eventi avversi gravi correlate ai trattamenti si verificavano in sette (4%) pazienti nel gruppo della gemcitabina e dieci (6%) nel gruppo del fluorouracile. Sei (3%) pazienti nel gruppo della gemcitabina e 14 (8%) pazienti nel gruppo del fluorouracile interrompevano il trattamento a causa di seri eventi avversi. Non si verificano decessi correlati al trattamento in nessuno dei due gruppi. In questo studio clinico la PFS era significativamente migliore per il gruppo della gemcitabina con un 45% di rischio minore di progressione (o morte) rispetto al gruppo del fluorouracile. La mediana della PFS era di 7 mesi per il gruppo della gemcitabina più cisplatino versus 5.6 mesi del gruppo del fluorouracile più cisplatino.

In conclusione, in questo studio ha dimostrato che la combinazione di gemcitabina più cisplatino aumenta la PFS in pazienti con carcinoma nasofaringeo ricorrente o metastatico. I risultati pertanto stabiliscono che la combinazione gemcitabina più cisplatino è il trattamento di prima linea per questa popolazione.

Riferimento bibliografico: Gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial.

Li Zhang, Yan Huang, Shaodong Hong, Yunpeng Yang, Gengsheng Yu, Jun Jia, Peijian Peng, Xuan Wu, Qing Lin, Xuping Xi, Jiewen Peng, Mingjun Xu, Dongping Chen, Xiaojun Lu, Rensheng Wang, Xiaolong Cao, Xiaozhong Chen, Zhixiong Lin, Jianping Xiong, Qin Lin, Conghua Xie, Zhihua Li, Jianji Pan, Jingao Li, Shixiu Wu, Yingni Lian, Quanlie Yang, Chong Zhao.

www.thelancet.com Published online August 23, 2016 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31388-](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31388-)

Conflitto di interessi: LZ e BMS hanno ricevuto supporto per la ricerca dalla Eli Lilly, Novartis, Roche. Tutti gli altri autori non dichiarano conflitto d'interessi.

Boceprevir o telaprevir nel trattamento dell'infezione cronica del virus dell'epatite C: l'esperienza italiana nel mondo reale

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

La duplice terapia, Interferone pegilato alfa (PEG) e ribavirina (R), è stata per oltre un decennio il trattamento cardine dell'epatite cronica da virus C (HCV) fino al 2011 quando, l'approvazione degli agenti antivirali diretti (DAA) per il trattamento dell'infezione da genotipo 1 HCV, telaprevir (TVR) e boceprevir (BOC), ha introdotto il concetto di triplice terapia. Come emerso da numerosi studi randomizzati, l'aggiunta di un DAA (TVR o BOC), alla combinazione PEG+R si è dimostrata più efficace della duplice terapia, con una probabilità di risposta virologica sostenuta (SVR) di oltre il 30%, raggiungendo il 68%-75% nei pazienti naive e un range del 29%-83% nei pazienti che erano stati trattati con PEG+R. Alla luce dei limiti degli studi pre-marketing, soprattutto relativi alla selezione di un campione ristretto e senza particolari comorbidità e, a fronte anche di un profilo di sicurezza incerto che aveva contribuito alla sospensione del trattamento nel corso degli stessi studi clinici, nasce il razionale di questo studio di raccogliere i dati dai centri ospedalieri prescrittori di DAA con lo scopo di valutare quanto accade nella reale pratica clinica dopo l'immissione in commercio.

Il presente studio osservazionale prospettico, multicentrico, ha valutato il profilo di sicurezza ed efficacia della triplice terapia antivirale nella reale pratica clinica.

Sono stati raccolti, in maniera prospettica, i dati di pazienti di età maggiore di 18 anni, con una diagnosi di epatite cronica da virus C genotipo 1, che sono stati costantemente visitati tra Gennaio 2011 e Giugno 2014 presso almeno uno dei 47 centri italiani arruolati nello studio. Pazienti con epatite B, HIV positivi e con altre forme di patologia epatica cronica sono stati esclusi. Sono stati arruolati sia pazienti naive sia pazienti già in trattamento con la duplice terapia.

A discrezione dei singoli centri, il trattamento prevedeva somministrazioni di boceprevir (BOC) o telaprevir (TVR) e di Peg-interferone- α 2a o Peg-interferone- α 2b (PEG), oltre alla terapia con ribavirina (R), la cui dose dipendeva dal tipo di PEG scelto. In accordo alle istruzioni della ditta produttrice, il TVR era somministrato per 12 settimane con PEG+R, a cui seguivano 36 settimane di duplice terapia PEG+R, mentre i pazienti trattati con BOC ricevevano PEG+R per 4 settimane (periodo di lead-in) a cui aggiungevano BOC per altre 44 settimane.

A causa della variazione della cinetica a seconda della viremia, i pazienti dovevano interrompere il trattamento in caso di livelli di viremia HCV-RNA ≥ 100 UI/ml a 12 settimane o misurabili a 24 settimane, se trattati con BOC, e con viremia HCV-RNA ≥ 1000 UI/ml a 4 o a 12

settimane o misurabile a 24 settimane, se in terapia con TVR. In tal caso erano classificati come non-responders per fallimento virologico.

L'outcome, fibrosi, è stato valutato mediante una biopsia epatica o misurando la rigidità epatica (in kiloPascal, kPa) con il Fibroscan® (Echosens, Parigi, Francia). Secondo i valori soglia delle evidenze scientifiche, il grado di fibrosi è stato classificato come F1 in caso di valori di rigidità epatica inferiori a 7,0 kPa, F2 con valori tra 7,1-9,5, F3 con valori compresi tra 9,6-12,4 e F4 in presenza di valori di rigidità epatica fino a 12,5 kPa (pazienti cirrotici).

I pazienti, in base alla loro risposta alla terapia precedente, sono stati classificati come naive (mai trattati con farmaci antivirali), recidivanti (pazienti che erano HCV/RNA negativi alla fine del trattamento e HCV/RNA positivi durante il follow-up), responder parziali (in presenza di una riduzione della viremia HCV/RNA durante il trattamento, ma senza mai essere HCV/RNA negativi), e senza risposta (pazienti con viremia HCV/RNA sia durante che dopo il trattamento).

Relativamente agli eventi avversi, definiti in base al sistema di classificazione NIH, i disturbi ematologici, in particolare l'anemia, sono stati trattati riducendo la dose di ribavirina, somministrando eritropoietina, e/o procedendo con una trasfusione di sangue, a discrezione dei medici di ogni centro. Lo scompenso epatico in corso di terapia è stato definito in caso di insorgenza di una delle seguenti manifestazioni cliniche: ascite, emorragia da varici, encefalopatia epatica o carcinoma epatocellulare.

La quantificazione dei livelli di viremia HCV/RNA è stata effettuata al basale, alle settimane 4, 8, 12, alla fine del trattamento e a 12 settimane dalla fine.

Oltre ad un'analisi descrittiva delle caratteristiche della popolazione al basale, sono state effettuate analisi di regressione logistica per misurare la relazione tra la risposta virologica sostenuta (SVR) e le caratteristiche cliniche e demografiche al basale.

Nel periodo di osservazione sono stati arruolati 834 pazienti, prevalentemente di sesso maschile (64%) ed età media pari a 57 anni, tra cui alcolisti e diabetici in simili proporzioni (circa il 12%). La maggior parte dei pazienti era stata colpita dal virus HCV genotipo 1b (79,4%) e aveva cirrosi (319 pazienti con grado F4, 38,2%), mentre soltanto il 7,7% presentava fibrosi di grado 1. Il 70,8% dei pazienti cirrotici presentava cirrosi di grado lieve (punteggio A5 di Child-Turcotte-Pugh) e solo l'1,6% di grado più elevato (B8). Il 24,4% dei pazienti era naive, il 30,5% pazienti recidivanti, 14,8% responder parziali e il 30,3% non aveva presentato alcuna risposta al trattamento precedente. A discrezione del centro, il TVR è stato preferito al BOC (66,2% vs. 33,8%) e il PEG-a al PEG-b (67,6% vs. 32,4%).

Nel complesso, il 70,4% dei pazienti ha completato un ciclo intero di terapia, mentre il trattamento è stato interrotto a causa di fallimento virologico nel 15% dei casi e per insorgenza di eventi avversi nel 14,6% dei pazienti.

Il tasso complessivo di SVR era 62,7% (IC 95%: 59,1-66,3), mentre il 70,1% dei pazienti presentava livelli di viremia HCV-RNA non misurabili alla fine della triplice terapia con un tasso di recidiva del 7,3%. Il tasso di SVR diminuiva all'aumentare dell'età e, nello specifico, la SVR è stata raggiunta nel 67,4% dei pazienti under 50, nel 63,1% dei pazienti tra 50 e 65 anni e nel 55,3% degli over 65 ($p = 0,037$). Ancora, la SVR è stata ottenuta nel 65,7% dei pazienti naive, nel 73,7% dei pazienti recidivanti, nel 67,2% dei responder parziali e nel 55,1% dei non-responder ($p = 0,012$). Solo il 53,4% dei pazienti cirrotici aveva ottenuto una SVR rispetto al 72,7% dei pazienti con fibrosi di grado lieve F1 ($p = 0,003$), al 73,4% con F2 ($p = 0,0001$) e al 63,3% con F3 ($p = 0,013$); il tasso più basso di SVR del 43,8% è stato registrato nel paziente cirrotico over 65 ($p = 0,0001$).

Come emerso dall'analisi multivariata, solo gli stadi meno gravi di fibrosi, il polimorfismo CC del genotipo IL-28B del virus e l'assenza di diabete sembrano fattori predittivi della risposta virologica sostenuta ($p < 0,05$). Rispetto ai pazienti con cirrosi (grado di fibrosi 4), quelli con un basso grado di fibrosi, da 0 a 2, presentavano oltre il doppio di probabilità di ottenere una SRV (OR=2,3, IC 95% 1,3-3,8; $p = 0,002$) mentre per quelli con fibrosi di grado 3 l'associazione non era significativa (OR= 1,5, IC 95% 0,9-2,3; $p = 0,096$). Rispetto al polimorfismo TT, i pazienti con polimorfismo CC avevano oltre il triplo di probabilità di ottenere una SRV (OR= 3,2, IC 95% 1,5-6,7; $p = 0,003$). Infine, i pazienti senza diabete presentavano

un aumento dell'80% di probabilità di ottenere una SRV, ma non significativo (OR= 1,8, IC 95% 0,9-3,5; p = 0,075).

Relativamente al profilo di sicurezza, il 74% dei pazienti (n=617) ha presentato un evento avverso, per il quale il 14,6% (n=122) ha dovuto interrompere il trattamento, e principalmente le donne (16% vs 11%; p = 0,043). Non sono emerse differenze significative nella comparsa di eventi avversi tra i due genotipi (1b: 13,7% vs. 1a: 9,3%; p = 0,18), nè rispetto alla diagnosi istologica (p = 0,58), sebbene la frequenza maggiore è stata osservata nei pazienti cirrotici (13,8%, vs. pazienti con F3: 12,9%, pazienti con F2: 9,8%, pazienti con F1: 11,7% e pazienti con F0: 0,6%). L'evento avverso più frequentemente osservato è stato l'anemia (52,9% dei casi), seguito da astenia (39,6%), neutro-trombocitopenia (29,6%), eruzione cutanea/prurito (23,2%), disgeusia (8,6%), disturbi psichiatrici (6,7%) e a livello ano-rettale (5,9%). Mentre l'anemia è stata osservata indipendentemente dal tipo di DAA utilizzato, il rash è stato più frequentemente segnalato nei pazienti trattati con TVR. I principali eventi avversi che hanno indotto la sospensione del trattamento sono stati rash (29,8%) e anemia (23,4%).

I risultati di questo studio osservazionale post-marketing suggeriscono che la triplice terapia DAA+ribavirina+PEG interferone presenta un buon profilo di sicurezza ma un'efficacia moderata, soprattutto limitata ai pazienti over 65, con fibrosi avanzata, non-responder alla precedente terapia PEG interferone+ribavirina.

Conflitto di interesse: nessun conflitto di interesse da dichiarare

Parole chiave: Boceprevir; Telaprevir; Epatite C cronica; terapia antivirale, Peg-interferone; Ribavirina

Riferimento bibliografico

Ascione A et al, on behalf CLEO Study Group. Boceprevir or telaprevir in hepatitis C virus chronic infection: The Italian real life experience. World J Hepatol 2016 August 8; 8(22): 949-956.

Efficacia clinica e sicurezza della medicina naturale cinese in supporto al trattamento farmacologico della tosse variante asma -Meta-analisi di 20 studi randomizzati controllati

A cura della Dott.ssa Lara Testai

La tosse variante asma (TVA) è una forma di asma bronchiale caratterizzata da episodi di tosse, spesso cronica, notturna e difficilmente trattabile, che si manifesta in età pediatrica. L'approccio farmacoterapico più comune consiste nell'uso di farmaci glucocorticoidi, anti-istaminici e agonisti beta2 adrenergici; comunque i risultati sono limitati soprattutto a causa delle numerose controindicazioni ed effetti avversi.

In questo scenario la medicina naturale cinese (MNC) sia da sola che ad integrazione della terapia farmacologica convenzionale (TFC) è ampiamente utilizzata in Cina.

Numerose recenti reviews sistematiche dimostrano l'efficacia di tale approccio, tuttavia molto spesso queste reviews mancano di indicatori quantitativi e di scores che assicurino la buona qualità della valutazione.

Gli autori di questa meta-analisi hanno condotto, per la prima volta, uno studio sistematico della letteratura selezionando 20 trials clinici in cui la TVA era trattata con un approccio TFC o con TFC plus MNC, tenendo ben presenti i criteri di inclusione stabiliti nel Cochrane Handbook.

Nello studio sono stati arruolati 1590 pazienti in età pediatrica (0-14 anni) di entrambi i sessi con una diagnosi di TVA, mentre sono stati esclusi i pazienti con serie patologie polmonari, come tubercolosi, cancro polmonare o patologie croniche ostruttive.

Il primo outcome considerato è stata l'efficacia, stimata sulla base della seguente formula: (somma dei sintomi prima del trattamento - somma dei sintomi dopo il trattamento) / somma

dei sintomi prima del trattamento x100%. I sintomi considerati sono quelli indicativi della funzionalità polmonare, il tempo di sollievo dalla tosse, il tempo di rimozione della tosse, il tempo di rimozione dei sintomi dell'asma, il tempo di scomparsa della dispnea, la sensibilità alla tosse (LgC5), le IgE totali e i livelli di eosinofili. Tanto più la % risultava alta tanto più il trattamento risultava efficace. Il secondo outcome è stato la sicurezza, misurata sulla base dell'incidenza della manifestazione di eventi avversi e valutata usando la scala TESS (Treatment Emergency Symptom Scale).

L'analisi dimostrava che il trattamento combinato della MNC con la TFC migliorava in modo significativo molti sintomi tipici della TVA sopra elencati, se confrontati con la TFC. In modo particolare, in 9 trials si registrava un aumento significativo del tempo di rimozione dei sintomi della tosse, in 7 trials un miglioramento marcato del sollievo dai sintomi della tosse, in 2 trials un aumento del tempo di rimozione dei sintomi dell'asma e della dispnea; si verificava anche un globale miglioramento dei parametri di funzionalità polmonare, della LgC5 e un abbassamento significativo della IgE totali e degli eosinofili. A questo proposito è necessario sottolineare, come limitazione della meta-analisi, che i sintomi valutati non erano sempre tutti monitorati nei trials clinici considerati; tanto che in alcuni casi i parametri sebbene siano risultati significativi erano analizzati soltanto in 2 trials/20.

Per quanto riguarda l'outcome secondario non si sono manifestati significativi effetti avversi, ad eccezione di 2 casi di palpitazioni.

In conclusione, la meta-analisi incoraggia all'uso della MNC in combinazione con la TFC per migliorare i sintomi della tosse e dell'asma nella TVA, alla luce anche dei limitati effetti avversi che sono stati registrati; tuttavia gli autori suggeriscono cautela data la scarsa qualità degli studi analizzati e la limitazione geografica; poiché tutti gli studi sono stati eseguiti in Cina e scritti in cinese.

Parole chiave: medicina naturale cinese (MNC), tosse variante asma (TAV), efficacia clinica, sicurezza.

Fonte bibliografica: Song P, Zeng L, Liang Z, Wang Q, Ou A. Clinical Efficacy and Safety of Chinese Herbal Medicine Auxiliary Therapy for Childhood Cough Variant Asthma: A Systematic Review and Meta-analysis of 20 Randomized Controlled Trials. *Intern Med.* 2016;55(16):2135-43.

Correlazione tra aderenza alla terapia ed esiti nei pazienti anziani con diabete mellito di tipo 2: risultati ottenuti dall'analisi del database 'Medicare Supplemental'

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

L'avanzamento dell'età è un fattore di rischio irreversibile per numerose patologie croniche incluso il diabete mellito di tipo 2 (TD2). Per i pazienti anziani affetti da TD2 è stato evidenziato un aumento dei costi e dell'uso di risorse collegate al trattamento di questa patologia insieme ad un incremento dei decessi rispetto alla popolazione diabetica generale. Numerosi studi hanno suggerito che i pazienti con TD2 possono migliorare il loro stato di salute curando l'aderenza alle terapie loro prescritte.

L'obiettivo dello studio è stato quello di indagare la relazione tra l'aderenza alle terapie con farmaci ipoglicemizzanti e i costi, l'utilizzo di risorse per la gestione degli eventi avversi acuti e le complicanze dovute a questi nella popolazione anziana aderente al piano assicurativo 'Medicare Supplemental'. L'analisi si è orientata sull'ipotesi secondo cui una più alta aderenza alla terapia, valutata tramite i giorni in cui questa è stata seguita (PDC), sia associata a una riduzione della spesa e ad un miglioramento della salute generale del paziente.

Lo studio è stato condotto sulla popolazione americana generale dai 65 anni in su utilizzando i dati provenienti dal 'Truven Health Analytics MarketScan® Medicare Supplemental and Coordination to Benefits database', contenente informazioni quali dati anagrafici del paziente, informazioni ottenute in fase di registrazione, terapie e richieste di ricoveri e/o dimissioni. I

dati utilizzati hanno coperto il periodo che va dal 01 Luglio 2009 al 30 Giugno 2014. Criteri di inclusione nello studio sono stati aver ricevuto almeno due diagnosi di T2D dal 01 Luglio 2010 al 30 Giugno 2011 e avere almeno una prescrizione per una terapia con farmaci ipoglicemizzanti (GLA) nella finestra temporale sopra indicata, considerando la data relativa alla prima prescrizione come data di riferimento. Sono stati arruolati soltanto i pazienti con età non inferiore ai 65 anni alla data di riferimento, con una copertura assicurativa che andava dall'anno precedente all'arruolamento nello studio (pre-period) fino ai tre anni successivi la data di riferimento (post-period). L'attenzione è stata focalizzata sulla relazione tra l'aderenza alla terapia e il miglioramento delle condizioni di salute, laddove l'aderenza è stata valutata tramite il PDC. Il PDC è stato definito come la percentuale dei giorni in cui il paziente ha assunto almeno un ipoglicemizzante nel primo anno del post-period. Il PDC è stato classificato in quintili ed è poi stato calcolato (per tutti quei farmaci diversi dall'insulina) tenendo conto dei giorni di 'approvvigionamento' riportati nel database, mentre per l'insulina il PDC è stato valutato tramite la media dei giorni che intercorrono tra una prescrizione di insulina e l'altra. Gli esiti analizzati hanno incluso i costi legati alla terapia, l'uso di risorse per il trattamento di eventi avversi di tipo acuto e complicanze connesse a questi. Tutte le spese legate alla patologia diabetica sono state calcolate facendo riferimento alle prescrizioni redatte per l'accertamento della diagnosi di diabete o per l'approvvigionamento di un ipoglicemizzante. E' stata utilizzata un'analisi multivariata per esaminare la relazione esistente tra gli esiti di interesse e l'aderenza alla terapia da parte del paziente. Sono stati usati come indici per la valutazione dello stato di salute e della gravità delle complicanze indotte dal diabete rispettivamente il Charlson Comorbidity Index e il Diabetes Complications Severity Index. Modelli lineari generali con una distribuzione gamma e un log link sono stati utilizzati per esaminare tutte le dimissioni ospedaliere oltre a quelle legate alla patologia diabetica, le terapie e i costi totali. I t- Test sono stati impiegati per confrontare la significatività statistica per ognuno dei due quintili e l'aggiustamento di Bonferroni è stato utilizzato per effettuare paragoni tra questi. Tutte le analisi sono state condotte utilizzando SAS, versione 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Un totale di 123,235 individui sono stati inclusi nello studio, con età media di 74 anni (deviazione standard=6.23) di cui la maggior parte maschi (52.83%), con un PDC medio di 75.97%. Dall'analisi condotta su questo campione di popolazione è emerso che la riduzione della spesa farmaceutica e il miglioramento delle condizioni di salute dei pazienti anziani diabetici dipendono dall'aderenza alla terapia ipoglicemizzante da parte di questi ultimi. Infatti i costi legati alla patologia diabetica si riducono passando da una soglia di $PDC < 20\%$ (\$17,447) a $PDC \geq 60-80\%$ (\$12,716) ($P < 0.005$) e questa rimane la stessa, statisticamente parlando, quando si confronta un $PDC \geq 60-80\%$ con un $PDC \geq 80\%$ (\$12,716 vs \$12,788; $P = 0.1734$). Mettendo a confronto un soggetto con un $PDC < 20\%$ e uno con $PDC \geq 80\%$ si raggiunge un risparmio medio di \$28,824 in tre anni (post-period). La possibilità di una ospedalizzazione, di un accesso in pronto soccorso o di una complicanza acuta si riduce uniformemente all'aumentare dell'aderenza. I limiti legati alla presente analisi riguardano il fatto che le informazioni sono state ottenute utilizzando il Medicare Supplemental database e quindi i risultati ottenuti non possono essere generalizzati a tutta la popolazione anziana. L'aderenza alle terapie non è stata valutata direttamente ma tramite l'ausilio del PDC che non permette la valutazione di aderenze parziali e sottintende che la prescrizione di un dato medicinale sia collegata all'assunzione dello stesso da parte del paziente. In più, non è stato possibile disporre di tutte quelle prescrizioni rilasciate al di fuori del sistema assicurativo così come non è stato possibile valutare le interruzioni della terapia. L'uso di codici diagnostici associati alla patologia non ha permesso di analizzare alcune condizioni come l'ipoglicemia e di valutare complicanze e altre tipologie di esiti nel lungo termine legate al diabete. Non è stato possibile disporre di ulteriori informazioni sui pazienti diverse dai dati anagrafici come l'etnia o la classe socio-economica di appartenenza, necessarie per un'analisi degli esiti. In ultimo, la significatività statistica descritta nello studio non ha permesso di determinare le differenze negli esiti indotte da piccole ma importanti variazioni cliniche.

Da questa analisi si evince come l'aumento dell'aderenza alla terapia si accompagni a una riduzione dei costi totali legati a cause di diversa natura e a quelle legate al diabete, sebbene la spesa per l'approvvigionamento dei medicinali risulti elevata. I risultati dello studio

suggeriscono come un'elevata aderenza alle terapie con farmaci ipoglicemizzanti sia associata a significative riduzioni della spesa sanitaria anche per i pazienti anziani con diabete mellito di tipo 2.

Parole chiave: proportion of days covered (PDC), complicazioni, costi, utilizzo di risorse, studio retrospettivo.

Conflitto di interessi: Boye, Curtis, Garcia-Perez sono azionisti e dipendenti della Eli Lilly and Company. Lage ha ricevuto compensi per il suo lavoro per questo progetto promosso dalla Eli Lilly and Company. Gli autori non riportano nessun altro conflitto di interesse.

Riferimenti bibliografici: Boye KS, Curtis SE, Lage MJ, Garcia-Perez LE. Associations between adherence and outcomes among older, type 2 diabetes patients: evidence from a Medicare Supplemental database. Patient Prefer Adherence. 2016 Aug 16;10:1573-81.

SIF FARMACI IN EVIDENZA

Newsletter quindicinale del Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia
Registrazione del Tribunale di Milano n°710 del 27/11/2008
ISSN 2282-474X

http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php

Direttore responsabile	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Vice-Direttore	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
Coordinatori	Prof.ssa Annalisa Capuano (II Università di Napoli), Dott.ssa Ariana Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Seconda Università di Napoli) Dott.ssa Maria Teresa Galiulo (Università di Pisa) Prof.ssa Angela Ianaro (Università "Federico II" di Napoli) Dott.ssa Liberata Sportiello (Seconda Università di Napoli) Prof. Andrea Tarozzi (Università di Bologna) Dott.ssa Lara Testai (Università di Pisa, GdL SIF di Farmacognosia) Dott. Marco Tuccori (Azienda Ospedaliera e Università di Pisa)

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.