



**Newsletter numero 207 del 15.03.2017**

**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

- L'approccio della polipillola. Una strategia innovativa per migliorare la salute cardiovascolare in Europa
- Trattamento a lungo termine con evolocumab aggiunto alla terapia farmacologica convenzionale, con o senza aferesi, in pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote: un sottoinsieme di analisi ad interim dello studio in aperto Taussig
- Efficacia nella pratica clinica degli antipsicotici nel trattamento dei sintomi negativi in pazienti con schizofrenia
- Cetuximab in combinazione con Irinotecan versus Panitumumab in pazienti con cancro del colon retto, metastatico, refrattario in Ontario, Canada .
- Valutazione del rapporto costo-beneficio della terapia con pembrolizumab rispetto a ipilimumab in pazienti con melanoma avanzato non trattati precedentemente con ipilimumab
- Efficacia e sicurezza di farmaci biosimilari di infliximab nel trattamento dell'artrite reumatoide
- Rivaroxaban versus dabigatran o warfarin nel mondo reale. Studi di prevenzione dello stroke in pazienti con fibrillazione atriale. Review sistematica e meta-analisi
- Impiego della medicina cinese nel trattamento dei sintomi della sindrome dell'ovaio policistico- uno studio pilota

**L'approccio della polipillola. Una strategia innovativa per migliorare la salute cardiovascolare in Europa**

A cura della Dott.ssa Concetta Rafaniello

Le malattie cardiovascolari (CVD) costituiscono una delle principali cause di disabilità e morte prematura in tutto il mondo. Nel 2012 circa 17,5 milioni persone sono morte a causa di CVD, ed è stato stimato che nel 2030 tale cifra possa aumentare fino a 23,3 milioni. In Unione Europea (EU), le CVD causano più di 1,9 milioni di morti l'anno. Inoltre, in tutti i paesi, i tassi di mortalità risultano caratterizzati da differenze geografiche (più elevati nei paesi settentrionali rispetto a quelli del sud) e di genere (maggiori per i pazienti di sesso maschile, soprattutto per coronaropatia (*coronary heart disease* (CHD))). Le CVD hanno un forte impatto anche sui tassi di morbosità e, nel complesso, si stima che tali patologie gravino sull'economia europea per quasi 196 miliardi di euro all'anno. Di tale spesa totale, circa il 54% è direttamente associato ai costi sanitari, il 24% alle perdite di produttività e il 22% è una conseguenza dell'informale cura delle persone con CVD. Sebbene le linee guida europee e americane raccomandino il controllo farmacologico di tali patologie, spesso, a causa di scarsa o non-aderenza alla terapia o del suo elevato onere, molti pazienti non assumono il trattamento loro prescritto. In tale ottica emerge, quindi, che uno dei principali fattori di rischio per gli eventi cardiovascolari ricorrenti è proprio la mancata o scarsa aderenza alla terapia farmacologica. Al fine di migliorare tale problematica e rafforzare i programmi di prevenzione, sono stati analizzati diversi approcci ed interventi, quali l'uso della doppia terapia antiplastrinica (*Dual Antiplatelet Therapy* (DAPT)) oltre che diverse strategie per modificare i fattori di rischio comportamentali. Sebbene dal punto di vista farmacologico i progressi funzionali ad una maggiore efficacia del trattamento per le CVD non siano stati molti, diversi studi sostengono che la strategia di utilizzare una polipillola, ovvero la combinazione di diversi principi attivi in grado di controllare sia i fattori di rischio sia la malattia in una singola compressa, possa rappresentare probabilmente una risposta ai bisogni di innovazione e cambiamento emersi. È stato dimostrato infatti che queste migliorano significativamente l'aderenza alla terapia, contribuendo al miglioramento delle condizioni del paziente.

Obiettivo di tale articolo è analizzare il problema della scarsa aderenza alla terapia come un fattore di rischio per la prevenzione di CVD e si concentra sull'utilizzo della polipillola come approccio efficace per ridurre il numero di eventi cardiovascolari ricorrenti in Europa.

Il peso globale delle CVD è in gran parte dovuto alla CHD e all'infarto. Queste due patologie sono state identificate rispettivamente la prima e la terza malattia in tutto il mondo in termini di anni di vita persi per disabilità (*Disability Adjusted Life Year*, DALYs) intesa come la somma degli anni di vita persi a causa di morte prematura e degli anni di vita vissuti con disabilità. Diversi studi hanno sottolineato l'importanza della prevenzione secondaria nelle CVD. Infatti è stato dimostrato che i progressi ottenuti assicurando la stabilizzazione dei pazienti dopo un evento CV, come infarto miocardico (IM), hanno ampiamente contribuito alla prevalenza di CHD intesa come una malattia cronica. Eventi CVD ricorrenti sono molto comuni tra i pazienti con storia di IM, con una frequenza di circa il 50% di qualsiasi evento CVD. È emerso inoltre che fino al 75% dei pazienti ha avuto un evento ricorrente entro 3 anni dall'IM. I pazienti con storia di infarto miocardico acuto (IMA) hanno un rischio di morte di cinque o sei volte maggiore per cause CV entro un anno dall'evento. È quindi essenziale comprendere e considerare le implicazioni di tali condizioni per la prognosi a lungo termine, sia per la sopravvivenza che per il rischio di ricorrenza. A tal proposito, le linee guida indicano che i fattori di rischio comportamentali, quali il fumo, dieta non equilibrata, sedentarietà e il consumo eccessivo di alcol, sono critici per la progressione di CVD. Inoltre, è stato dimostrato che fattori di rischio clinici, quali mancate procedure di rivascolarizzazione, la presenza di comorbidità e la non-aderenza alla terapia farmacologica prescritta, risultano associati ad eventi ricorrenti CV. Sebbene cambiamenti nello stile di vita e nei comportamenti dei pazienti potrebbe parzialmente ridurre la ricorrenza di eventi CV, le principali evidenze sostengono che l'uso delle terapie mediche rappresenta l'approccio più efficace alla prevenzione secondaria di CVD. L'uso combinato di aspirina, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) e terapie ipolipemizzanti è risultato estremamente efficace nel ridurre il rischio di eventi cardiovascolari secondari. Infatti, è stato stimato che circa dai due terzi ai tre quarti

degli eventi vascolari futuri potrebbero essere evitati grazie all'utilizzo combinato di tali farmaci, portando inoltre anche ad una grande riduzione dei decessi per CVD. Pertanto, da tali evidenze, ridurre la ricorrenza di eventi CV è diventata una priorità mondiale, di conseguenza, le linee guida europee hanno apertamente e fortemente sostenuto l'uso delle terapie mediche nella prevenzione secondaria di tali patologie e in particolare l'uso di polipillole al fine di migliorare l'aderenza terapeutica. Tuttavia, sebbene le indicazioni degli esperti siano chiare, recenti studi hanno messo in evidenza un utilizzo non ottimale dei farmaci mirati alla prevenzione di eventi CV ricorrenti, mostrando che in realtà solo il 43% dei pazienti con sindrome coronarica acuta (ACS) seguono il trattamento ottimale per la prevenzione secondaria. Da ciò, gli esperti hanno messo in evidenza la necessità di migliorare la prevenzione clinica specialmente nelle cure primarie, dove può essere utile migliorare la qualità della relazione tra operatori sanitari e pazienti in termini di condivisione delle evidenze clinico-terapeutiche disponibili. Inoltre, il recente studio EUROASPIRE, uno studio *cross-sectional* che ha coinvolto 78 centri in 24 paesi europei, ha dimostrato che una grande maggioranza dei pazienti coronaropatici non segue le raccomandazioni formulate dalle linee guida relativamente alla modifica dei loro modelli comportamentali verso uno stile di vita sano ed equilibrato. Pertanto, attualmente non si è ancora raggiunto il controllo sia dei fattori di rischio che dei bersagli terapeutici, necessario a gestire correttamente la prevenzione di eventi cardiovascolari ricorrenti. L'aderenza alla terapia è stato ampiamente identificato come un importante fattore di rischio per la ricorrenza di CVD. Una buona aderenza è associata con i risultati positivi sulla salute così come una scarsa aderenza al trattamento in realtà aumenta la probabilità che si manifesti un evento ricorrente CV. Uno studio recente ha ulteriormente mostrato che, nell'anno successivo ad un IMA, i pazienti a basso, intermedio e ad alto rischio, mostrano i seguenti tassi di scarsa aderenza alla terapia prescritta: rispettivamente pari a 61,5, 57,9 e 45,9%. Tale evidenza è supportata anche da una precedente meta-analisi, i cui risultati dimostrano che solo il 66% dei pazienti con CVD risulta aderente alla terapia. La stretta correlazione tra aderenza al trattamento ed esiti di salute positivi è stata ripetutamente segnalata ed inoltre è stato ampiamente documentato che la scarsa aderenza è associata a notevoli peggioramenti della condizione clinica del paziente, riospedalizzazione, morbosità e mortalità. Al fine di ridurre i tassi di bassa aderenza, molti esperti hanno studiato il legame tra l'aderenza e l'onere del farmaco e della pillola, intesa come un potenziale elemento-chiave utile a modificare gli esiti del trattamento attraverso l'adeguamento dei modelli comportamentali del paziente. Di conseguenza, è stato dimostrato che il numero di dosi giornaliere prescritte è inversamente correlato all'aderenza, e che i regimi di dosaggio più semplici e meno frequenti di solito determinano migliori tassi di aderenza. Tali dati sostengono dunque che l'ottimizzazione dei regimi terapeutici e l'aumentata aderenza possono aiutare a prevenire la ricorrenza di eventi cardiovascolari. In tale prospettiva, è chiaro che l'aderenza al trattamento nella prevenzione CV rimane una sfida aperta per pazienti e operatori sanitari. La scarsa o mancata aderenza non solo è associata ad una minore qualità di vita e ad esiti di salute negativi, ma ha anche un notevole impatto socio-economico, creando costi elevati per i sistemi sanitari. Si stima che nell'UE, il numero di decessi associati a dosi non assunte e alla non-aderenza al farmaco prescritto è pari a circa 194.500 all'anno e che, annualmente, il costo della mancata aderenza di 125 miliardi di euro.

La necessità di trattamenti nuovi è sempre più riconosciuta dai governi degli Stati membri dell'UE, dalla *European Society of Cardiology* (ESC), dalla *European Heart Network* (EHN), nonché da fondazioni e società nazionali e dalla sezione di cardiologia dell'Unione di medici specialisti dell'Unione europea (*Européenne des Médecins Spécialistes*, UEMS). L'importanza di piani di prevenzione di CVD più robusti e completi e la certezza che gli interventi, le politiche e misure efficaci siano attuate in tutti i paesi europei, è stata sottolineata nel 2005 all'interno della dichiarazione di Lussemburgo. Nel 2007, il Parlamento europeo inoltre, ha adottato a larga maggioranza una 'risoluzione per contrastare la malattia cardiovascolare', invitando la Commissione e gli Stati membri ad adottare o a rivedere le strategie nazionali di sanità pubblica per includere la promozione di strategie sulla salute CV. Più recentemente, il MEP Heart Group, in collaborazione con l'OMS e supportato da ESC e EHN, ha lanciato "*l'impegno per la Salute Cardiovascolare*", incoraggiando i membri del Parlamento europeo (MEPs) a mostrare il loro sostegno per la salute CV e a considerare l'impatto del benessere CV al momento delle votazioni per la legislazione dell'UE ed inoltre a sostenere strategie nazionali per promuovere la salute di CV. Di conseguenza, sono stati attuati progressi in tal senso, quali

l'introduzione di una strategia globale di prevenzione personalizzata per ridurre i fattori di rischio modificabili, tra cui stile di vita e abitudini alimentari.

Tra i principali risultati osservati attraverso il controllo e il *follow-up* dei fattori comportamentali nei pazienti ad alto rischio di CVD, è stata dimostrata una riduzione significativa degli eventi per un periodo di 5 anni. Progressi in termini di approccio terapeutico per il trattamento delle CVD includono l'uso della doppia terapia antiplastrinica (DAPT), solitamente prescritta dopo un attacco di cuore o il posizionamento di uno *stent*. L'assunzione per 12 mesi di DAPT in pazienti con sindrome coronarica acuta (SCA), ha condotto migliori risultati rispetto alla somministrazione di aspirina per la prevenzione degli eventi ricorrenti. L'approccio della polipillola, in cui sono combinati diversi principi attivi, è una di quelle strategie che è stata avanzata, negli ultimi anni, nel campo delle CVD. Il concetto fu introdotto da Wald e Law nel 2003, i quali hanno descritto una strategia di combinazione a dose fissa, contenente sei componenti, e sostenuto che la somministrazione di tale polipillola ad ogni individuo oltre i 55 anni avrebbe ridotto l'incidenza di CVD più dell'80%. Da allora, sono state proposte diverse idee di polipillola, tra cui quella di "approccio vaccinale", riferito all'uso descritto da Wald e Law, come pure l'uso nella prevenzione primaria e secondaria di CVD. Come con la maggior parte dei trattamenti, i benefici, così come gli svantaggi della polipillola, sono state ampiamente discussi. Alcuni hanno sostenuto che la potenziale riduzione di rischio stimata originariamente per la polipillola fosse stato troppo ottimistico e che molti pazienti rimarrebbero non adeguatamente trattati. Inoltre, sono state sollevate anche preoccupazioni in merito ai potenziali effetti negativi legati ad alcuni singoli componenti della polipillola, ipotizzando che gli effetti collaterali di uno di questi potrebbe indurre all'interruzione del trattamento, portando di conseguenza anche alla perdita di tutti i vantaggi legati agli altri principi attivi inclusi nella polipillola. Tuttavia, nonostante tali preoccupazioni, le potenzialità della polipillola per migliorare la gestione dei fattori di rischio CVD è stata riconosciuta da diversi gruppi di esperti, tra cui l'OMS e i gruppi di lavoro di Farmacoterapia Combinata e della Sanità Pubblica, che considerano la ricerca in tale settore un importante passo in avanti.

Esistono diverse classi di farmaci (agenti antiplastrinici, beta-bloccanti, bloccanti sistema renina-angiotensina e statine) che hanno dimostrato in diversi studi cardiovascolari capacità di ridurre il rischio di eventi CV quando utilizzati in ambito di prevenzione delle CVD. Tuttavia, l'incremento del trattamento preventivo nelle cure routinarie ha avuto poco successo e diversi ostacoli; in particolare, l'insufficiente prescrizione di terapie e scarsa aderenza ai farmaci da parte dei pazienti. L'approccio di polipillola è stato sostenuto per aiutare a superare alcuni di questi ostacoli alla prevenzione di CVD. Ad oggi, sono state studiate tre polipillole per la prevenzione delle CVD. Tuttavia, la polipillola CNIC-Ferrer è l'unica per cui è stato concesso un'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) nell'UE, in altri paesi europei e in America Latina. Negli ultimi anni è stato studiato in dettaglio l'effetto delle polipillole sull'aderenza al trattamento. In particolare, i risultati degli studi UMPIRE, IMPACT, Kanyini GAP e FOCUS hanno dimostrato che la polipillola aumenta significativamente l'aderenza al trattamento rispetto alla somministrazione dei singoli farmaci separatamente o rispetto alla terapia standard. Più nel dettaglio, lo studio randomizzato, in aperto UMPIRE cui hanno partecipato pazienti con diagnosi di CVD o a rischio di CVD, ha messo in evidenza che l'uso di una terapia combinata a dose fissa (FDC) migliora significativamente l'aderenza al trattamento a 15 mesi, e che inoltre, porta a miglioramenti statisticamente significativi in termini di pressione sanguigna sistolica e colesterolo LDL. In quest'ottica lo studio controllato, randomizzato e in aperto IMPACT (*IMProving Adherence using Combination Therapy*) ha valutato gli effetti del trattamento di FDC sull'aderenza e sul controllo dei fattori di rischio, confrontato con le cure abituali dei pazienti ad alto rischio di CVD in assistenza primaria. Gli autori hanno mostrato che, a 12 mesi, l'aderenza ai farmaci prescritti era superiore tra i pazienti trattati con FDC rispetto a quelli trattati con le cure abituali (81% vs 46%). Un'indagine a posteriori di tale studio ha evidenziato che la terapia FDC è stata maggiormente accettata sia dai pazienti che dai medici di medicina generale. Allo stesso modo, un altro studio clinico randomizzato condotto su 623 pazienti con CVD o ad alto rischio di CVD – lo studio Kanyini GAP – trattati con la polipillola o con la cura convenzionale, ha mostrato che i pazienti trattati con la polipillola erano più aderenti al loro trattamento rispetto ai pazienti trattati con la abituale terapia dopo un follow-up di 18 mesi. I tre studi citati fanno parte del gruppo di ricerca Single Pill to Avert Cardiovascular Event (SPACE), il cui obiettivo è stato confrontare il trattamento basato sulla polipillola con la terapia tradizionale. Una meta-analisi prospettica dei dati dei singoli

partecipanti di questi tre studi è stata pubblicata alla fine del 2015, mostrando che la terapia con polipillola, rispetto alla cura tradizionale, ha migliorato significativamente l'aderenza, la pressione sistolica e i livelli di colesterolo LDL in pazienti ad alto rischio, soprattutto in pazienti sotto-trattati al basale. Inoltre, lo studio cross-sectional FOCUS (*FixedDose Combination Drug for Secondary Cardiovascular Prevention*) ha valutato l'effetto sull'aderenza al trattamento con la polipillola rispetto al trattamento con i singoli principi attivi in 695 pazienti adulti dopo un IM. Dopo 9 mesi di follow-up, la percentuale dei pazienti aderenti nel gruppo polipillola è stata significativamente maggiore di circa il 22%. Una più ampia meta-analisi relativa a pazienti con malattie acute e croniche ha inoltre esaminato l'effetto della riduzione della frequenza di somministrazione delle terapie orali (da multiple a singola somministrazione in un giorno) sull'aderenza. Tale metanalisi suggerisce che nei vari stati patologici acuti e cronici, l'aderenza alle terapie potrebbe essere migliorata, così da ridurre anche i costi sanitari, riducendo la frequenza di dosaggio. In linea con tale prospettiva, vari altri studi hanno sottolineato che un regime di dosaggio più semplice e meno frequente si traduce in una migliore *compliance* per le varie classi terapeutiche, così come all'aumentare della frequenza di dosaggio si riscontra una diminuzione in termini di aderenza. Riducendo la complessità del regime terapeutico, la polipillola può anche aiutare a superare alcuni dei rischi aggiuntivi e problemi associati alla politerapia. Il trattamento politerapico dopo un evento CV è comune e può comportare rischi, quali interazioni farmacologiche negative, iperdosaggio accidentale e non-aderenza alla terapia, a causa dei diversi programmi di dosaggio dei vari farmaci. Soprattutto nei pazienti anziani, la politerapia può risultare problematica, a causa della forte convinzione del paziente nell'automedicazione, che può portare a interazioni farmacologiche negative e altri errori nell'assunzione dei farmaci. Riducendo il numero di compresse e migliorando la conformità del farmaco, la polipillola è stata suggerita come una strategia utile a superare alcune delle questioni legate alla politerapia, così come per ottenere migliori esiti CV. È interessante notare che, numerosi studi hanno dimostrato che anche i pazienti considerano la polipillola più conveniente preferendo l'assunzione dei diversi farmaci in un'unica soluzione. La polipillola fornisce anche al medico un migliore strumento per attenersi alle linee guida sulla prevenzione secondaria redatte da ESC e da altre società scientifiche progressivamente sempre più restrittive e rigide. L'inadeguata prescrizione farmacologica rimane un *gap* sostanziale nel raggiungimento di adeguati interventi di prevenzione secondaria per le CVD, come dimostrato dai risultati di diversi studi, quali quello condotto dall'OMS sulla prevenzione di recidive di infarto miocardico e ictus (WHO-PROMISE), il Registro Osservazionale del Trattamento antiaggregante piastrinico (APTOR) e gli studi SURF e EUROASPIRE IV. Nonostante l'impressionante numero di potenziali benefici della strategia della polipillola nella prevenzione di CVD, il suo utilizzo è relativamente poco diffuso. Una delle preoccupazioni sollevate per il trattamento con la polipillola è la preoccupazione che il paziente non si senta più spronato a compiere i giusti sforzi per aderire a stili di vita sani. Al contrario, modifiche dello stile di vita devono essere iniziate simultaneamente con la terapia farmacologica in quanto i benefici ad esse associati sono complementari per l'adeguata prevenzione di CVD. Sulla base delle raccomandazioni dell'OMS, l'approccio alla polipillola potrebbe essere la scelta migliore per un'assistenza sanitaria di base nella prevenzione di CVD.

La polipillola CNIC-Ferrer, la prima approvata sul mercato europeo, è stata sviluppata come terapia per la prevenzione secondaria di CVD. Il progetto di tale polipillola risponde alle esigenze emerse dalla maggior parte dei pazienti con CVD pregressa, alle raccomandazioni delle linee guida descritte sopra e agli esiti negativi causati dalla scarsa aderenza. È stato sviluppato attraverso una *partnership* strategica pubblico-privato tra il *Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares* (CNIC) e la Ferrer, in Spagna. La ricerca è stata sostenuta da finanziamenti europei del 7° programma quadro europeo e *Horizon 2020* per rispondere al bisogno clinico insoddisfatto nella prevenzione di CVD. Ad oggi, la polipillola CNIC-Ferrer è la prima e sola commercializzata in 15 paesi europei, oltre ad alcuni paesi dell'America Latina e in altri del Medio Oriente e Nord Africa (MENA) e Asia-Pacifico (APAC). La polipillola dovrebbe semplificare la terapia riducendo gli oneri del paziente, migliorare l'aderenza ai farmaci di prevenzione secondaria e diminuire ulteriormente eventi cardiovascolari a lungo termine. La polipillola è costituita da un ACEinibitore (ramipril), una statina (atorvastatina) e aspirina, ai dosaggi stabiliti per raggiungere il miglior rapporto sicurezza/beneficio che ha dimostrato di prevenire eventi CVD. Inoltre, l'uso dei principi attivi della polipillola in pazienti che hanno avuto un evento CV è stato raccomandato dalla ESC, dalla *American Heart Association* (AHA)



e dalle direttive dell'OMS. La polipillola CNIC-Ferrer ha dimostrato di essere bioequivalente rispetto a ciascuno dei suoi singoli componenti ed è dotata di brevetto per la sua innovativa formulazione galenica. Grazie alla combinazione dei tre farmaci raccomandati per la prevenzione secondaria di eventi cardiovascolari somministrati in una singola capsula una volta/die, la polipillola permette di aumentare notevolmente l'aderenza in pazienti con storia di un evento CV rispetto alla somministrazione dei tre farmaci separatamente. Tale incremento in termini di aderenza permette una riduzione degli eventi cardiovascolari ricorrenti e dei costi ad essi associati (in termini di riospedalizzazione, lungodegenza e procedure di rivascolarizzazione). Studi recentemente pubblicati hanno, infatti, dimostrato che l'uso della polipillola costituisce una strategia conveniente per prevenire eventi cardiovascolari mortali e non fatali sia nel Regno Unito, che in Spagna e Messico. Una delle priorità della Commissione europea è di contribuire al miglioramento dell'aderenza ai programmi medici e farmacologici. Inoltre, in un più ampio contesto europeo, si intende garantire l'accesso dei pazienti alle terapie preventive più convincenti, sulla base delle evidenze scientifiche. Il programma della Commissione europea *Horizon 2020*, secondo il quale saranno messi a disposizione, dal 2014 al 2020, 80 miliardi di euro di finanziamenti pubblici per i ricercatori, unitamente agli investimenti del settore privato, sta attivamente investendo in ricerca e innovazione per le malattie croniche a lungo termine, tra cui CVD. Tale programma è ritenuto fondamentale per l'innovazione al fine di garantire i migliori risultati ai pazienti. È in corso una sfida fiscale pan-europea per la gestione delle malattie non trasmissibili (MNT), come ad esempio le CVD. L'analisi economica suggerisce che ogni aumento del 10% di malattie non trasmissibili è associata a tassi di crescita economica annua più bassi dello 0,5%. Il fondo monetario internazionale (FMI) ha evidenziato il partenariato pubblico-privato come una strategia fondamentale per migliorare R&D e innovazione. Il progetto della polipillola CNIC-Ferrer qui discusso è un esempio recente di una collaborazione virtuosa tra gli organismi sanitari pubblici e il settore dell'industria per fornire strategie terapeutiche migliori e soluzioni nell'ambito delle patologie croniche. Il CNIC, supportato dal Ministero dell'economia del governo spagnolo, mira ad accelerare la ricerca CV in Spagna e a garantire il finanziamento per condurre una ricerca biomedica impegnata sulla prevenzione piuttosto che il trattamento, ove possibile. La terapia combinata è diventata lo standard per il trattamento di diverse malattie trasmissibili come l'HIV/AIDS, la tubercolosi e la malaria e ha inoltre dimostrato notevoli benefici nel rallentare la resistenza. Anche altre malattie non trasmissibili, come l'ipertensione e diabete, hanno dimostrato di trarre beneficio dalla terapia combinata. L'Agenzia europea per i medicinali (EMA) riconosce che le combinazioni a dose fissa di medicinali sono sempre più utilizzate grazie ai benefici ottenuti dagli effetti combinati delle sostanze attive somministrate contemporaneamente. Inoltre, ha redatto una linea guida sullo sviluppo clinico necessario per i medicinali a FCD a seconda dell'indicazione prevista. La prevenzione delle CVD rimane una delle principali sfide in ambito clinico che interessano le popolazioni europee; soluzioni efficaci e semplici giocano un ruolo chiave nel controllo della natura pandemica della malattia. L'approccio della polipillola per la prevenzione CV, in particolare, ha dimostrato un potenziale significativo, dimostrando il suo beneficio in termini di aderenza; inoltre, questo può essere sostenuto in più aree geografiche. Ulteriori ricerche sono in corso; tuttavia, gli operatori sanitari dovrebbero considerare l'approccio polipillola tra le opzioni disponibili (in associazione alle modifiche degli stili di vita) nel contesto delle esigenze individuali del paziente. Infine, le associazioni europee di pazienti dovrebbero prevedere programmi di formazione educativa per promuovere la consapevolezza dei pazienti relativa al rischio cardiovascolare e alla malattia, oltre che favorire l'aderenza ad abitudini e stili di vita sani ed al trattamento farmacologico prescritto, al fine di sostenerli e controllare i fattori di rischio. Per garantire che vengano sviluppate polipillole, resi disponibili e accessibili ai pazienti, e che questi riescano a migliorare l'aderenza ai loro trattamenti è necessario l'azione coordinata e armonizzata tra contribuenti, associazioni di pazienti, industrie, finanziatori della ricerca, enti regolatori e operatori sanitari.

A seguito di un'analisi del contesto attuale delle CVD in Europa, l'utilizzo della polipillola ha dimostrato essere un'efficace innovazione per migliorare gli esiti delle CVD, costituendo un'adeguata risposta alle problematiche di scarsa e non-aderenza al trattamento emerso tra i pazienti affetti da CVD. Diversi studi hanno dimostrato che un regime di dosaggio più semplice e meno frequente comporta un miglioramento della compliance al farmaco per diverse classi terapeutiche e che i tassi di aderenza sono inversamente proporzionali alle frequenze di

somministrazione del trattamento farmacologico. In quest'ottica, è stato dimostrato che la polipillola, riducendo la complessità del regime terapeutico, permette di migliorare gli outcomes CV. Alla luce della diffusione epidemica delle CVD, la prima polipillola CV è stata recentemente resa disponibile come una terapia per la prevenzione secondaria di CVD in Europa. La polipillola è stata indicata per migliorare l'aderenza e ridurre il numero di eventi cardiovascolari. Inoltre tale strategia si avvale di un razionale non solo farmacologico ma anche economico, riducendo, grazie alla prevenzione degli eventi CV fatali e non fatali, anche i costi che questi ultimi hanno sui sistemi sanitari nazionali. L'approccio della polipillola ha pertanto un significativo potenziale nel contesto della prevenzione di CVD e dovrebbe essere considerata come innovazione disponibile e preziosa per operatori sanitari, pazienti e sistemi di sanità pubblica.

**Parole chiave:** polipillola, malattie cardiovascolari, aderenza, prevenzione secondaria.

**Conflitto di interesse:** Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse.

**Riferimento bibliografico:** Fuster V, Gambús F, Patriciello A, Hamrin M, Grobbee DE. The polypill approach - An innovative strategy to improve cardiovascular health in Europe. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2017 Feb 7;18(1):10.

### **Trattamento a lungo termine con evolocumab aggiunto alla terapia farmacologica convenzionale, con o senza aferesi, in pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote: un sottoinsieme di analisi ad interim dello studio in aperto Taussig**

*A cura del Dott. Luca Gallelli*

L'ipercolesterolemia familiare omozigote è una malattia genetica caratterizzata da alti livelli di colesterolo LDL, riduzione della funzione del recettore LDL, xantomi, e malattie cardiovascolari che insorgono prima dei 20 anni. Normalmente il trattamento farmacologico è costituito dalla somministrazione di statine ed ezetimibe che però hanno una efficacia limitata per tale motivo quando è possibile, si associa a questa terapia anche l'aferesi.

Nei pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote che non sono in aferesi, l'evolocumab inibitore PCSK9 (somministrato mensilmente al dosaggio di 420 mg) ha ridotto il colesterolo LDL del 31% rispetto al placebo, con conseguente sua approvazione per il trattamento di questa popolazione negli Stati Uniti, il Unione europea, la Svizzera e il Giappone.

Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare la sicurezza a lungo termine e l'efficacia di evolocumab, con o senza aferesi, in un sottogruppo di pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote arruolati nello studio clinico Taussig.

E' stata effettuata una analisi di dati nei pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote, che hanno effettuato almeno 12 settimane di trattamento con evolocumab, reclutati nello studio Taussig (Trial Assessing Long-Term Use of PCSK9 Inhibition in Subjects with Genetic LDL Disorders), uno studio clinico non randomizzato di fase 3 eseguito in 35 ospedali di 17 stati.

I principali criteri di inclusione erano: età > 12 anni, diagnosi di ipercolesterolemia familiare omozigote per genotipo o per criteri clinici (storia di un LDL non trattata concentrazione di colesterolo > 12,9 mmol / L, più o xanthoma prima dei 10 anni o prova di ipercolesterolemia familiare eterozigote in entrambi i genitori). Ulteriori criteri di ammissibilità erano rappresentati da: concentrazione di LDL colesterolo a digiuno 3,4 mmol / L o superiore dopo almeno 4 settimane di trattamento stabile con farmaci ipocolesterolemizzanti convenzionali con o senza aferesi ogni 2 settimane; concentrazione dei trigliceridi a digiuno di 4,5 mmol / L o inferiori; peso corporeo di 40 kg o superiore.

Sono stati invece esclusi i pazienti in terapia con mipomersen o lomitapide nei precedenti 5 mesi.

I pazienti arruolati e già in trattamento con statine sono stati trattati con evolocumab 420 mg per via sottocutanea ogni mese, oppure, se in aferesi, 420 mg ogni 2 settimane, somministrato subito dopo aferesi. Dopo 12 settimane del trattamento mensile, la dose può essere aumentata a 420 mg ogni 2 settimane in pazienti non in aferesi a discrezione degli investigators.

L' endpoint primario dello studio era valutare la sicurezza in termini di comparsa di eventi avversi a lungo termine mentre l' endpoint secondario era rappresentato dalla caratterizzazione della efficacia del trattamento a lungo termine con evolocumab in termini di effetti su marker di laboratorio: colesterolo LDL e non-HDL, lipoproteina (a), apolipoproteina B, rapporto colesterolo totale e colesterolo HDL, rapporto di apolipoproteina B vs apolipoproteina A1, e percentuale di pazienti con riduzione di almeno 15% o dei valori di LDL colesterolo.

Sono stati inclusi 106 soggetti di entrambi i sessi (52 maschi e 54 femmine) e con età media di 34,3 anni (range 13-68; 14 soggetti avevano una età inferiore ai 18 anni). Tutti i soggetti arruolati (106) erano in trattamento con statine e di questi 72 non facevano aferesi mentre 34 erano anche in trattamento con aferesi; circa il 90% dei soggetti avevano una mutazione in entrambi gli alleli del recettore delle LDL, senza differenze tra gruppi. I valori di colesterolo LDL al momento dell'arruolamento erano di 8,44 mmol/L (gruppo con aferesi: 7,4 mmol/L; gruppo senza aferesi 8,9 mmol/L) mentre i valori di apolipoproteina B erano di 2 gr/L (gruppo con aferesi: 1,8 mmol/L; gruppo senza aferesi 2,11 mmol/L) e quelli di lipoproteina(a) erano di 77 nmol/L (gruppo con aferesi: 65,5 mmol/L; gruppo senza aferesi 78,5 mmol/L). Il trattamento con evolocumab ha indotto una riduzione statisticamente significativa e tempo dipendente dei valori di LDL colesterolo (riduzione media 12 settimane: 20,6%; 48 settimane: 23,3%).

Nei 47 pazienti non trattati con aferesi, che hanno aumentato il dosaggio di evolocumab hanno ottenuto una ulteriore e significativa riduzione dei valori di LDL colesterolo.

Inoltre è stata documentata una riduzione nei livelli di lipoproteina(a) a 12 (7,7%) e a 48 settimane (11,9%).

Evolocumab è stato ben tollerato anche se il 77% dei pazienti ha sviluppato un evento avverso, più comunemente naso faringiti (13%), influenza (12%), cefalea (10%) e infezioni del tratto respiratorio (10%).

In 18 pazienti sono comparsi eventi avversi gravi, più comunemente a carico dell'apparato cardiovascolare (4 pazienti) comparsi circa 1,7 mesi dopo l'inizio del trattamento e che hanno portato a 2 interventi coronarici percutanei (1 nel gruppo aferesi e 1 nel gruppo non aferesi), 1 intervento di rivascolarizzazione chirurgica e 1 ictus entrambi in pazienti non in aferesi.

Dai dati disponibili sembra che evolocumab rappresenti un trattamento efficace e sicuro per ridurre i valori di LDL in pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote trattati con statine e con o senza aferesi.

**Parole chiave:** ipercolesterolemia familiare omozigote, evolocumab, aferesi, efficacia, sicurezza, studio Taussig in aperto.

#### **Conflitto di interessi:**

Questo studio è stato finanziato da Amgen (Thousand Oaks, CA,USA), che si è interessata della raccolta dei dati e dell'analisi. Amgen ha progettato lo studio in collaborazione con gli autori che hanno avuto pieno accesso a tutti i dati nello studio e avevano la responsabilità finale per la decisione di sottoporre a pubblicazione. L'assistenza editoriale è stato fornito da Amgen.

#### **Riferimenti bibliografici**

Raal et al. Long-term treatment with evolocumab added to conventional drug therapy, with or without apheresis, in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: an interim subset analysis of the open-label TAUSSIG study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017.

**Efficacia nella pratica clinica degli antipsicotici nel trattamento dei sintomi negativi in pazienti con schizofrenia**

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi



La schizofrenia è un disturbo psichiatrico grave e debilitante che colpisce circa l'1% della popolazione mondiale. Si tratta di una condizione eterogenea caratterizzata da una vasta gamma di sintomi, tra cui positivi, negativi, cognitivi e sintomi affettivi. I sintomi positivi come deliri, allucinazioni, pensieri grossolanamente disorganizzati e il comportamento sono stati tradizionalmente il focus del trattamento della schizofrenia dopo l'introduzione degli antipsicotici 'tipici' o convenzionali nel corso del 1950. Negli ultimi anni, tuttavia, una crescente attenzione è stata dedicata al miglioramento degli altri domini sintomatici, soprattutto dei sintomi negativi. I sintomi negativi includono tipicamente appiattimento affettivo, povertà del discorso, scarsa risposta emotiva, apatia, abulia, anedonia, asocialità, la mancanza di spontaneità e diminuiti livelli di energia. Questi sintomi possono essere ulteriormente classificati come primari rispetto ai secondari. I sintomi negativi primari sono intrinseci alla schizofrenia stessa, mentre i sintomi negativi secondari sono quelli che derivano da altri sintomi come sintomi psicotici positivi e la depressione, gli effetti collaterali dei farmaci (sintomi extrapiramidali [EPS]), o la sotto-stimolazione sociale. Il trattamento dei sintomi negativi è complicato in quanto può determinare una significativa compromissione funzionale. I dati disponibili suggeriscono che questi sintomi negativi sono più predittivi di scarsi risultati funzionali e della qualità della vita rispetto ai sintomi positivi: lo studio CATIE ha dimostrato che il funzionamento basale e il cambiamento nel funzionamento sono stati più fortemente legati al dominio dei sintomi negativi nella scala PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) a qualsiasi altro sintomo, tra cui quelli positivi. Questa scoperta suggerisce che il miglioramento dei sintomi negativi può avere un effetto distintivo e indipendente sui risultati funzionali, e che il trattamento dei sintomi negativi potrebbe portare ad ulteriore miglioramento della funzionalità psicosociale.

Gli antipsicotici tipici, come aloperidolo e clorpromazina, si sono dimostrati efficaci contro i sintomi positivi della schizofrenia, ma hanno dimostrato efficacia limitata contro i sintomi negativi e cognitivi. Inoltre, questi antipsicotici sono legati a un maggiore rischio di EPS. Nel contempo, gli antipsicotici 'atipici' sembrano essere più efficace degli antipsicotici tipici, almeno per il trattamento dei sintomi negativi, a causa di una migliore tollerabilità e una più ampia azione sul neurotrasmettitore. Anche se gli effetti dei farmaci antipsicotici atipici sui sintomi negativi sono stati più modesti di quanto inizialmente previsto, 2 recenti meta-analisi di studi clinici randomizzati hanno dimostrato che la maggior parte degli antipsicotici atipici sono migliori nel trattamento dei sintomi negativi, anche se gli studi sono stati condotti su pazienti altamente selezionati, limitando la loro applicabilità nella pratica clinica.

Questo studio post-hoc ha valutato l'efficacia comparativa di antipsicotici atipici e tipici nel trattamento di pazienti con schizofrenia che presentavano sintomi negativi prominenti e un basso livello di sintomi positivi.

Lo studio Worldwide Schizophrenia Outpatient Health Outcome (W-SOHO), un ampio studio prospettico osservazionale di 3 anni sull'efficacia del trattamento antipsicotico per la schizofrenia in ambito ambulatoriale, è stato condotto in 37 paesi (10 paesi europei (EU-SOHO) e 27 paesi suddivisi in 4 continenti (IC-SOHO) per un totale di 17384 pazienti.

Sono stati arruolati pazienti adulti (almeno 18 anni di età) che avevano iniziato o cambiato i farmaci antipsicotici per il trattamento della schizofrenia durante una visita ambulatoriale o in ospedale, e che non hanno partecipato ad un altro studio interventistico. La diagnosi di schizofrenia è stata fatta dagli psichiatri utilizzando i criteri diagnostici standard (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4 ed. o International Classification of Diseases 10 ed). L'arruolamento dei pazienti è iniziato nel settembre 2000 per l'UE-SOHO e nel novembre 2000 per IC-SOHO; l'ultimo paziente è stato arruolato nel dicembre 2001. Poiché l'obiettivo iniziale di SOHO era quello di confrontare i risultati dei pazienti trattati con olanzapina rispetto ad altri antipsicotici, lo studio è stato progettato per fornire 2 coorti di pazienti di dimensioni circa uguali: (1) pazienti che iniziavano la terapia con olanzapina, e (2) pazienti che iniziavano un qualsiasi altro antipsicotico.

È importante sottolineare che il trattamento antipsicotico prescritto per ogni paziente è stato interamente basato sul parere dello psichiatra; i pazienti sono stati invitati a partecipare allo studio, dopo aver ricevuto la loro prescrizione di farmaci. Inoltre, i pazienti non erano tenuti a continuare ad assumere il farmaco avviato al basale. Sono state consentite variazioni nel farmaco, nel dosaggio e nel trattamento concomitante in qualsiasi momento.

La raccolta dei dati è avvenuta durante le visite ambulatoriali di routine al basale, a 3 e 6 mesi post-basale e ogni 6 mesi. La gravità clinica è stata valutata dagli psichiatri ad ogni visita utilizzando una scala basata sul Clinical Global Impressions Severity Scale - Versione Schizophrenia (CGI-SCH), che valuta la gravità dei sintomi attraverso sotto-domini positivi, negativi, depressivi e cognitivi, nonché la complessiva sintomi da 1 (normale, non malato) a 7 (tra i più gravemente malati). Sono state raccolte inoltre le seguenti informazioni: dati demografici (età, sesso ed area geografica); stato funzionale (le relazioni, le condizioni abitative, condizione del lavoro e attività sociali); stato clinico (peso (kg), abuso/dipendenza da alcol e/o sostanze tentativi di suicidio); farmaci antipsicotici (nome del farmaco, la formulazione, dosaggio e ragioni di un eventuale cambiamento); farmaci concomitanti (anticolinergici, antidepressivi, ansiolitici / ipnotici e stabilizzatori dell'umore), eventi avversi (EPS [distonia / acatisia / parkinsonismo], discinesia tardiva, disfunzioni sessuali); qualità della vita; e l'uso dei servizi sanitari (ospedalizzazione, visite diurne e ambulatoriali).

L'analisi post-hoc presentata nel presente comprendeva 3712 pazienti che rispondevano ai seguenti criteri al basale: (1) un elevato livello di sintomi negativi (punteggio per sintomi negativi CGI-SCH  $\geq 4$ : da moderati a gravi); (2) un basso livello di sintomi positivi (punteggio per sintomi positivi CGI-SCH  $\leq 3$ : da nessuno a sintomi lievi); e (3) il trattamento di partenza con un antipsicotico al basale (monoterapia). I pazienti sono stati classificati in 3 coorti di trattamento: (1) olanzapina orale; (2) altri antipsicotici atipici orali (risperidone, quetiapina, amisulpride, clozapina, e altri atipici); (3) e antipsicotici tipici.

L'endpoint primario dello studio è stato il miglioramento dei sintomi negativi misurati con i cambiamenti nei punteggi CGI-SCH dei sintomi negativi rispetto basale. Gli endpoint secondari erano il tempo di sospensione del trattamento, la risposta dei sintomi negativi (si/no), e il miglioramento del funzionamento sociale (si/no). L'interruzione del trattamento è stata definita come l'arresto del farmaco antipsicotico iniziato al basale e/o l'aggiunta di un nuovo antipsicotico. La risposta con sintomi negativi è stata definita ad ogni visita di follow-up come una diminuzione di almeno 2 punti in CGI-SCH rispetto al basale. Le attività sociali sono state valutate ad ogni visita, chiedendo "quante volte il paziente ha partecipato alle attività con gli amici o gruppi sociali nelle ultime 4 settimane". Il miglioramento del funzionamento sociale è stato definito ad ogni visita di controllo come un aumento di almeno un'attività alla quale il paziente ha partecipato, rispetto all'attività basale.

Un totale di 3712 pazienti sono stati inclusi in questa analisi: 2080 per la coorte olanzapina; 1208 per la coorte trattata con antipsicotici atipici (risperidone [n = 716, 59,3%], quetiapina [n = 252, 20,9%], amisulpride [n = 115, 9,5%], clozapina [n = 100, 8,3%], e altri atipici [n = 25, 2,1%]); e 424 per la coorte trattata con antipsicotici tipici (aloperidolo orale [n = 60, 14,2%], aloperidolo depot [n=26; 6,1%], altri tipici orali [n=239; 56,4%], e di altri tipici depot [n= 99; 23,3%]). A 36 mesi, il 71,1% (n = 2641) dei pazienti sono rimasti nello studio, e il 37,9% (n = 1408) ha mantenuto trattamento iniziale per tutto il follow-up (43,9% per la coorte olanzapina, 32,5% per la coorte di antipsicotici atipici, e 24,1% per gli antipsicotici atipici).

L'età media dei pazienti era di  $39,4 \pm 12,5$  anni e il 57,6% era di sesso maschile. Più di un terzo dei pazienti proveniva dal Sud Europa (n=1378; 37,1%), seguito dal Nord Europa (n= 1025; 27,6%), Europa orientale (n=653; 17,6%), America Centrale e Latina (n=336; 9,1%), Nord Africa e il Medio Oriente (n= 162; 4,4%), e Asia orientale (n=158, 4,3%). La gravità clinica media, misurata dal CGI-SCH era di  $4,2 \pm 0,8$  per i sintomi generali,  $4,7 \pm 0,7$  per i sintomi negativi,  $2,4 \pm 0,8$  per i sintomi positivi,  $3,6 \pm 1,3$  per i sintomi depressivi, e  $3,9 \pm 1,1$  per i sintomi cognitivi. Inoltre, il 44,0% dei pazienti ha avuto EPS, e il 10,4% discinesia tardiva al basale. Circa ad un terzo dei pazienti (32,1%) sono stati prescritti anticolinergici oltre ai loro farmaci antipsicotici iniziali al basale.

La maggior parte dei pazienti che hanno iniziato un trattamento con olanzapina, così come quelli avviati ad altri antipsicotici atipici provenivano dal Sud Europa, seguito dal Nord Europa, mentre i pazienti avviati ad antipsicotici tipici provenivano maggiormente dall'Europa centrale e orientale, seguito dal Sud e Nord Europa. Inoltre, al basale, i pazienti trattati con olanzapina erano prevalentemente di sesso maschile, impiegati, più giovane, con una durata più breve della malattia, un indice di massa corporea più basso ed un punteggio CGI-SCH generale, per i sintomi positivi e depressivi leggermente superiori rispetto agli altri gruppi di trattamento. Tuttavia, i punteggi medi CGI-SCH per i sintomi negativi e cognitivi erano simili tra le coorti di

trattamento, e non c'erano differenze significative nella percentuale di EPS e discinesia tardiva, nonché per l'uso di anticolinergici tra le coorti al basale.

I pazienti trattati con olanzapina hanno riportato una maggiore probabilità di continuare il trattamento, rispetto a quelli avviati ad altri antipsicotici atipici e tipici, rispettivamente. In particolare, i tassi di interruzione del trattamento a 36 mesi erano più bassi nei pazienti trattati con olanzapina (38,4%) rispetto soggetti trattati con gli atipici (54,1%) o con gli antipsicotici tipici (63,7%) ( $P < 0,001$ ), con un maggiore rischio di interruzione per gli ultimi 2 gruppi di trattamento (HR: 1,638;  $P < 0,001$  e HR: 2,013;  $P < 0,001$  per antipsicotici atipici e tipici, rispettivamente, rispetto ai trattati con olanzapina).

Anche se tutti e 3 i gruppi hanno mostrato un miglioramento dei sintomi negativi durante il follow-up, sulla base dei punteggi CGI-SCH per i sintomi negativi, i pazienti trattati con olanzapina hanno raggiunto e mantenuto un miglioramento maggiore dal basale durante il follow-up, seguito dai pazienti trattati con altri atipici e da quelli che assumevano antipsicotici tipici, rispettivamente. Un simile risultato è stato osservato anche per la risposta ai sintomi negati e nel funzionamento sociale. La differenza media standardizzata tra il punteggio CGI-SCH basale e quello finale (36 mesi) per i sintomi negativi, era di -2,58 per i pazienti trattati con olanzapina, -2,28 per gli altri pazienti trattati con atipici, e -2,18 per i pazienti trattati con antipsicotici tipici, con una differenza nel punteggio CGI-SCH per i sintomi negativi dal basale all'endpoint tra i gruppi di trattamento di -0,30 per i pazienti trattati con olanzapina vs gli atipici, di -0,48 per i pazienti trattati con olanzapina vs pazienti trattati con gli antipsicotici tipici e di -0,19 per gli atipici vs i tipici. Non ci sono state differenze significative nella prevalenza dei sintomi extrapiramidali e nella discinesia tardiva al basale tra le coorti di trattamento. Tuttavia, in occasione dell'ultima visita, la prevalenza di sintomi extrapiramidali era del 7,3%, 16,9% e 20,8% ( $P < 0,0001$ ) per l'olanzapina, altri atipici e tipici, rispettivamente. I dati relativi alla discinesia tardiva sono stati del 3,5%, 7,5% e 11,9% ( $P < 0,0001$ ), rispettivamente.

Inoltre, rispetto ai pazienti trattati con olanzapina, gli altri 2 gruppi hanno riportato una minore probabilità di ottenere una risposta ai sintomi negativi durante il follow-up (OR: 0,664;  $P < 0,001$  per la coorte degli atipici e OR: 0,433;  $P < 0,001$  per i soggetti che assumevano antipsicotici tipici). I soggetti trattati con antipsicotici tipici hanno, inoltre, mostrato una minore risposta rispetto a quelli trattati con gli atipici (OR: 0,652;  $P < 0,001$ ). Allo stesso modo, questi 2 gruppi hanno mostrato una minore probabilità di ottenere un miglioramento del funzionamento sociale rispetto ai pazienti trattati con olanzapina, anche se la differenza tra i pazienti trattati con gli altri antipsicotici e pazienti trattati con olanzapina non era statisticamente significativa (OR: 0,832;  $P = 0,016$  per gli atipici e OR: 0,845;  $P = 0,129$  per i pazienti trattati con gli antipsicotici tipici).

I pazienti con schizofrenia trattati con antipsicotici hanno mostrato un miglioramento dei sintomi negativi e della funzionalità sociale. Olanzapina sembra essere più efficace rispetto ad altri antipsicotici.

Gli autori riportano alcuni limiti dello studio: i) la natura osservazionale dello studio e la mancata randomizzazione dei pazienti. Anche se questo è anche uno dei punti di forza dello studio, perché riflette meglio la pratica clinica, ci potrebbero essere differenze inosservate tra le coorti di trattamento che potrebbero aver creato risultati confondenti; ii) lo studio W-SOHO era nato con l'intento di concentrarsi sull'olanzapina, e pertanto i dati sugli altri antipsicotici atipici sono stati raggruppati insieme a causa della piccola dimensione del campione. Tuttavia, gli effetti degli agenti atipici non sono omogenei, né sono quelli di agenti tipici. Pertanto, anche se il nostro studio ha dimostrato la superiorità di olanzapina rispetto agli altri antipsicotici atipici e tipici nel trattamento dei sintomi negativi, ciò non implica che olanzapina sia veramente migliore di qualsiasi altri antipsicotico preso singolarmente; iii) Sebbene l'analisi corrente ha escluso i pazienti con sintomi positivi da moderati a gravi al basale e anche controllato per un certo numero di potenziali fattori confondenti di base, tra cui l'assenza / presenza di EPS, non è ancora chiaro se e in che misura la superiorità di olanzapina rispetto ad altri antipsicotici sia determinata da un effetto diretto sui principali sintomi negativi della schizofrenia o da un effetto indiretto sulla EPS o sui sintomi depressivi. Dato che i pazienti trattati con olanzapina hanno sperimentato un minor numero di EPS durante il follow-up rispetto agli altri gruppi di trattamento, in particolare rispetto agli antipsicotici tipici, è

probabile che la superiorità di olanzapina sia in parte dovuta al suo effetto sui sintomi negativi secondari; iv) sono stati analizzati solo i pazienti che assumono antipsicotici in monoterapia, e ciò può implicare che non siano stati inclusi nelle analisi i pazienti più gravi; v) a causa della natura osservazionale dello studio la mancanza di un gruppo placebo non permette di distinguere gli effetti dei farmaci antipsicotici dal corso naturale della malattia. Tuttavia, sono state osservate differenze nel corso della malattia tra diversi tipi di farmaci antipsicotici che non dovrebbero essere state influenzate dall'assenza di un gruppo placebo; vi) vi erano grandi differenze nel numero di pazienti trattati con i differenti antipsicotici, e questo ha limitato la potenza statistica dei confronti; vii) la valutazione è stata condotta con la scala CGI-SCH, che, pur essendo una scala ampiamente validata, può essere meno precisa di scale specifiche per ciascuna delle dimensioni del sintomo. Infine, lo studio ha incluso un gran numero di centri e ricercatori di tutto il mondo con diversi background ed esperienze.

**Conflitto di interesse:** alcuni autori hanno ricevuto grant da case farmaceutiche o erano impiegati in esse.

**Riferimento bibliografico:**

Novick D. et al. Real-world Effectiveness of Antipsychotics for the Treatment of Negative Symptoms in Patients with Schizophrenia with Predominantly Negative Symptoms. *Pharmacopsychiatry* (2017) DOI: 10.1055/s-0042-112818.

**Cetuximab in combinazione con Irinotecan versus Panitumumab in pazienti con cancro del colon retto, metastatico, refrattario in Ontario, Canada**

*A cura della Prof.ssa Angela Ianaro*

Nell'era della medicina personalizzata, il recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR) è stato utilizzato come target molecolare terapeutico nel cancro del colon retto metastatico refrattario (mCRC). La chemioterapia basata sull'utilizzo del 5-fluorouracile rimane la spina dorsale del trattamento di prima e seconda linea, ma in caso di refrattarietà, solo il 50% dei pazienti che non presentano mutazioni dell'oncogene RAS possono beneficiare da una terapia con anticorpi anti-EGFR, mentre il rimanente 50% dei tumori che presentano una mutazione RAS rende la terapia inefficace. Sebbene il cetuximab (Cmab) e il panitumumab (Pmab) abbiano entrambi dimostrato un'efficacia nel mCRC refrattario con RAS wild-type, l'uso ottimale di questi farmaci, sia da soli che in combinazione con chemioterapia, è ancora poco chiaro. Nello studio BOND l'aggiunta di irinotecano (I) al Cmab ha migliorato la risposta al tumore e il tempo di progressione ma non la sopravvivenza totale (OS) in pazienti con mCRC refrattario. Comunque, a causa del periodo in cui lo studio è stato condotto, lo status di RAS dei partecipanti allo studio era sconosciuto. In Ontario, Canada il finanziamento pubblico rimborsa sia la terapia di combinazione con cetuximab più irinotecan (Cmab+I) o la monoterapia con panitumumab (Pmab), soltanto in quei pazienti con mCRC refrattario con RAS non-mutato. Il Cmab non è rimborsato come monoterapia e analogamente il Pmab non è rimborsato in combinazione con la chemioterapia. Poiché nessuno studio prospettico ha paragonato queste due opzioni terapeutiche rimborsate, scopo di questo studio è stato quello di valutare l'efficacia e la tossicità della combinazione verso la mono-terapia in una coorte del "mondo reale", incluso una sub-analisi pre-pianificata in pazienti più anziani che sono spesso poco rappresentati nei trial randomizzati.

Scopo di questo studio è stato quello di analizzare l'efficacia e la tollerabilità della combinazione (Cmab+I) verso la monoterapia con Pmab.

Tutti i pazienti con diagnosi di mCRC refrattario effettuata prima di dicembre 2012 e curati con anticorpo anti-EGFR erano identificati dal "New Drug Funding Program database" del "Cancer Care Ontario", che individua tutti i trattamenti con Cmab e Pmab rimborsati dal servizio sanitario in Ontario, la provincia più popolosa del Canada. I dati erano collegati ad altri database amministrativi per verificare caratteristiche basilari, utilizzazione dei servizi sanitari ed esito. I pazienti ricevevano diagnosi di mCRC refrattario se presentavano una malattia allo

stadio IV ed erano refrattari o intolleranti alla chemioterapia di prima o seconda linea con irinotecano e oxaliplatino. L'outcome primario era la OS, definita come l'intervallo di tempo tra l'inizio della terapia con anticorpo anti-EGFR ed il decesso avvenuto per qualunque causa. Gli outcomes secondari erano i ricoveri di emergenza (ED) e le ospedalizzazioni come definiti dall'incidenza verificatasi dall'inizio del trattamento a 30 giorni dopo l'ultima dose di un anticorpo anti-EGFR. Altri outcomes secondari includevano la mortalità entro 14 giorni e la mortalità entro 30 giorni dall'ultima dose di una terapia con un anticorpo anti-EGFR. Era anche valutato il tempo di interruzione del trattamento (TTD) definito come l'intervallo di tempo intercorso tra l'inizio del trattamento con un anticorpo anti-EGFR e l'interruzione della terapia o la morte avvenuta durante il trattamento. Le differenze tra i due gruppi erano paragonate usando il test Chi-quadro per variabili di categoria e i test di Wilcoxon per variabili continue. Inoltre erano eseguite analisi di Kaplan-Meier per gli endpoint tempo/evento e paragonate mediante il log-rank test. Infine, veniva anche esaminata l'incidenza dell'età al momento del trattamento (<65 verso ≥65 anni) sulla OS, sull'intervallo di tempo intercorso tra l'interruzione del trattamento e gli endpoint di tossicità. Erano identificati 1081 pazienti. Tra loro 278 (25.7%) erano trattati con la terapia di combinazione (Cmab+I) e 803 (74.3%) ricevevano la monoterapia con Pmab. L'età media al primo trattamento era pari a 63.2±11.8 anni e il 48.1% aveva 65 anni o più. Più di un terzo (36.4%) dei pazienti erano donne, il 36.2% aveva un cancro del retto e il 60.1% era allo stadio IV. I pazienti che ricevevano Cmab+I erano più giovani (età media 61 vs. 64 anni,  $p<0.01$ ) ed avevano iniziato da più tempo il trattamento con irinotecano. Con l'eccezione dell'età e della durata del precedente trattamento con irinotecano le caratteristiche di base dei pazienti dei due gruppi erano molto simili. Il gruppo dei pazienti trattati con Cmab+I paragonato al gruppo Pmab da solo era associato ad un TTD maggiore [mediana: 3.8 mesi vs. 2.8 mesi] con un HR aggiustato di 0.61 [95%CI 0.52-0.72,  $p<0.001$ ] e ad una OS migliore [mediana: 8.8 mesi vs. 5.9 mesi] con un HR aggiustato di 0.62 [95% CI 0.53-0.73,  $p<0.001$ ]. Per entrambi i trattamenti si osservavano una simile incidenza di ED e di ricoveri ospedalieri e mortalità a 14 giorni. Le osservazioni non si discostavano tra i pazienti con età superiore o inferiore a 65 anni. La mortalità a 30 giorni era minore nel gruppo Cmab + I, con un OR di 0.41 (95%CI 0.26-0.66),  $p<0.001$ . Quando stratificata per età si osservava una differenza significativa nella mortalità a 30 giorni solo tra i pazienti con età <65, ma non tra quelli con età ≥65.

**Conclusione:** questo studio basato sulla popolazione ha evidenziato che la terapia combinata (Cmab + I) induce una sopravvivenza globale superiore rispetto alla monoterapia con Pmab senza provocare un aumento di tossicità.

#### **Riferimento bibliografico:**

Cetuximab plus Irinotecan versus Panitumumab in Patients with refractory metastatic colorectal cancer in Ontario, Canada

Authors: Katarzyna J Jerzak, Scott Berry, Yoo-Joung Ko, Craig Earle, Kelvin KW Chan.

International Journal of Cancer, Accepted Article', doi: 10.1002/ijc.30637

**Conflitto di interessi:** Nessun conflitto di interesse dichiarato dagli autori.

### **Valutazione del rapporto costo-beneficio della terapia con pembrolizumab rispetto a ipilimumab in pazienti con melanoma avanzato non trattati precedentemente con ipilimumab**

*A cura della Dott.ssa Emanuela Salvatorelli*

Il pembrolizumab, un farmaco immunomodulatore anti-proteina PD-1 (anti-programmed cell death-1), è stato approvato da FDA, in quanto migliora la qualità di vita e allunga la sopravvivenza di pazienti affetti da melanoma avanzato mai trattati o refrattari a precedenti trattamenti con ipilimumab. Lo studio clinico di fase III KEYNOTE-006 (KN006) ha dimostrato che il pembrolizumab somministrato per via endovenosa in pazienti con melanoma avanzato non trattati precedentemente con ipilimumab, e sottoposti ad altri trattamenti chemioterapici (ad esempio con gli inibitori di BRAF), era in grado di migliorare la sopravvivenza globale



rispetto a ipilimumab. Pertanto, la FDA ha esteso l'applicazione clinica di pembrolizumab come farmaco di prima linea in pazienti con melanoma avanzato; tuttavia rimane ancora da chiarire quale sia il reale beneficio clinico in considerazione del relativo costo. Infatti, le analisi sul rapporto costo:beneficio di un farmaco hanno un ruolo chiave nella valutazione complessiva di una terapia farmacologica e le agenzie sanitarie, così come l'Institute of Clinical and Economic Review, un'organizzazione no-profit, si affidano alla valutazione delle analisi CEA (cost-effectiveness analysis). Quest'ultime sono state incluse anche nel Formulary Leveraged Improved Prescribing project e nella versione 4.0 dell'Academy of Managed Care Pharmacy (AMCP) Format per le sottomissioni degli schemi terapeutici.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare il rapporto costo:beneficio a lungo termine della terapia con pembrolizumab rispetto a ipilimumab in pazienti con melanoma avanzato non trattati precedentemente con ipilimumab, nel sistema sanitario integrato negli Stati Uniti.

Gli autori hanno sviluppato un modello per la valutazione della sopravvivenza dei pazienti, che permetteva di differenziare il tempo di sopravvivenza globale in sopravvivenza libera da malattia e in sopravvivenza dopo progressione della malattia. Il modello si basa su valutazioni Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da malattia e della sopravvivenza globale, per un periodo di follow-up mediano di 15 mesi, attraverso l'utilizzo di dati clinici dello studio clinico di fase III KN006. In questo studio sono stati valutati 277 pazienti trattati con 2 mg/Kg di pembrolizumab ogni 3 settimane fino a 24 mesi rispetto a 278 pazienti trattati con 3 mg/Kg di ipilimumab ogni 3 settimane per un massimo di 4 dosi. In aggiunta ai dati clinici, gli autori hanno estrapolato dati sulla sopravvivenza libera da malattia e sulla sopravvivenza globale attraverso funzioni parametriche e dati di letteratura. La previsione temporale dell'analisi è stata di 20 anni e i dati relativi ai costi sono stati recuperati dal Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS). I costi sanitari comprendevano in particolare la spesa per l'acquisto e la somministrazione del farmaco, per il trattamento degli eventi avversi e per la gestione della patologia. L'obiettivo primario dello studio è stato la valutazione del rapporto incrementale costo-beneficio (ICER, incremental cost-effectiveness ratio), espresso come differenza di costo per "quality-adjusted life-year" (QALY); inoltre tutti i risultati ottenuti sono stati confermati attraverso una serie di analisi di sensibilità.

Attraverso questo modello, gli autori hanno evidenziato come il pembrolizumab sia in grado di allungare fino a 1.14 anni l'aspettativa di vita dei pazienti affetti da melanoma avanzato, a cui corrisponde una riduzione di 0.79 in termini di QALYs in più rispetto alla terapia con ipilimumab. Inoltre, hanno previsto una riduzione media pari a 63.680\$ per i costi per-paziente del trattamento con pembrolizumab rispetto a ipilimumab. Nell'arco dei 20 anni, come previsione temporale della valutazione complessiva, il corrispondente ICER è stato valutato intorno ai 81.091\$ per QALY (68.712\$ per anno di vita). Le analisi di sensibilità di tipo deterministico, hanno dimostrato che l'utilizzo di pembrolizumab risulta economicamente più conveniente rispetto a ipilimumab nella maggior parte dei casi; anche l'ICER risultava superiore nell'83% delle simulazioni effettuate attraverso analisi di sensibilità di tipo probabilistico. Questo studio, per la prima volta, fornisce un metodo di valutazione del rapporto costo-beneficio della terapia con pembrolizumab rispetto a ipilimumab. In particolare, gli autori hanno dimostrato che il pembrolizumab rispetto a ipilimumab, nell'arco dei prossimi 20 anni, dovrebbe essere in grado di ridurre del 0.79 la QALYs, e quindi di avere un risparmio di 63.680\$ sui costi del trattamento per paziente, con un corrispondente ICER di 81.091\$ per QALY. Quest'ultimo valore è perfettamente in linea con quello calcolato da altre agenzie come l'Institute for Clinical and Economic Review, dove la soglia per QALY era di 100.000-150.000\$. I vantaggi del modello di studio sono: i) l'utilizzo di dati clinici provenienti dallo studio clinico KN006; ii) la disponibilità di metodi e dati di letteratura necessari per l'estrapolazione di risultati sulla sopravvivenza oltre quelli dimostrati dallo studio clinico; iii) la riproducibilità dei risultati attraverso una serie di analisi di sensibilità, di tipo deterministico e probabilistico. Tuttavia, lo studio presenta dei limiti: i) ulteriori considerazioni in merito alla terapia con pembrolizumab sarebbero utili affinché il farmaco risulti ancora meno costoso e quindi ancor più conveniente di quanto non già valutato dagli autori; ii) il modello sviluppato si basa sulla valutazione di un unico studio clinico, pertanto l'efficacia della terapia potrebbe variare se somministrata ad una popolazione diversa di pazienti; iii) circa il 10%-15% dei pazienti

arruolati nello studio clinico era stato trattato precedentemente con chemioterapia, pertanto può rappresentare una parte di popolazione con una minore rilevanza clinica; iv) i dati sui costi della spesa sanitaria, provenienti dal CMS potrebbero non coincidere con quelli forniti da altri sistemi sanitari statunitensi; v) lo studio clinico KN006 è ancora in corso in quanto prevede un follow-up mediano di 15 mesi, pertanto non sono ancora disponibili i risultati sulla eventuale capacità del pembrolizumab di re-indurre la progressione della malattia. Seguendo il protocollo sperimentale dello studio clinico, gli autori hanno sviluppato il modello valutando il 48% di pazienti trattati con pembrolizumab, includendo pazienti che rispondevano completamente, parzialmente, o che risultavano stabili e che avrebbero ricevuto un trattamento di 12 mesi dopo i successivi 2 anni. Inoltre, il protocollo prevedeva che i pazienti con malattia libera da progressione per almeno 2 anni avrebbero dovuto interrompere la terapia e riprendere successivamente nel caso di progressione entro i 2 anni. Tuttavia, non è certo se i pazienti abbiano davvero rispettato il protocollo o che invece abbiano continuato il trattamento per un tempo indeterminato. Se tutti i pazienti fossero stati trattati con pembrolizumab fino a progressione della malattia, sarebbe risultato un ICER significativamente più elevato, ma i pochi dati a disposizione non permettono di stabilire con certezza quanti pazienti hanno realmente interrotto la terapia dopo i 2 anni. Maggiori informazioni future in merito potrebbero servire per migliorare e ampliare il modello ai fini di una più completa e significativa valutazione del rapporto costo-beneficio sul pembrolizumab.

Sviluppando questo modello di studio, gli autori hanno dimostrato come nei prossimi 20 anni, il trattamento con pembrolizumab rispetto a ipilimumab dovrebbe risultare economicamente più conveniente per il sistema sanitario statunitense. Tuttavia, rimane ancora da chiarire il rapporto costo:beneficio della somministrazione di pembrolizumab in pazienti che sono liberi da progressione per più di 2 anni, che rappresenta un limite temporale oltre il quale il costo della terapia potrebbe aumentare in maniera sostanziale.

**Parole chiave:** pembrolizumab, ipilimumab, rapporto costo-beneficio, melanoma

**Conflitto di interesse:** Gli autori dichiarano di avere conflitti di interesse

**Riferimento bibliografico:** Wang J, Chmielowski B, Pellissier J, Xu R, Stevinson K, Liu FX. Cost-Effectiveness of Pembrolizumab Versus Ipilimumab in Ipilimumab-Naïve Patients with Advanced Melanoma in the United States. *J Manag Care Spec Pharm.* 2017 Feb;23(2):184-194.

## **Efficacia e sicurezza di farmaci biosimilari di infliximab nel trattamento dell'artrite reumatoide**

*A cura del Dott. Andrea Ballerini*

L'artrite reumatoide (RA) è caratterizzata da una reazione infiammatoria cronica nella sinovia che evolve in erosione della cartilagine ed dell'osso juxta-articolare. Dato il coinvolgimento del Tumor Necrosis Factor (TNF) nella patogenesi della RA, inibitori del TNF sono stati studiati e sviluppati per il trattamento di questa patologia. Infliximab è un anticorpo monoclonale che si lega con alta affinità sia alla forma solubile che a quella trans-membrana del TNF-alfa. È stato il primo inibitore del TNF introdotto nella pratica clinica alla fine degli anni novanta per il trattamento di RA, spondilite anchilosante (AS), e altre malattie di origine infiammatoria.

Lo sviluppo di trattamenti biologici ha rivoluzionato il trattamento della RA, tuttavia il loro utilizzo clinico è stato limitato dal loro elevato costo di commercializzazione rispetto ai farmaci anti-reumatici convenzionali modificanti la malattia (DMARD).

Avere a disposizione farmaci biosimilari potrebbe permettere di estendere l'accesso a queste terapie ad un gruppo più elevato di pazienti, qualora dimostrassero di mantenere la stessa efficacia e sicurezza clinica del farmaco originario.

Diversi farmaci biosimilari sono stati approvati tramite processi normativi stringenti, come quelli dell'OMS, dell'EMA e della FDA. Infliximab è stato inizialmente sviluppato da Centocor (ora Janssen Biotech, Inc.) e commercializzato da Janssen con il marchio Remicade. Il primo biosimilare di infliximab, CT-P13, conosciuto anche come Remsima ed ECTRA, è stato

approvato dall'EMA nel 2013 per tutte le indicazioni concesse ad infliximab.

L'approvazione è stata basata su un programma di confronto clinico includente due studi randomizzati controllati (RCT) per RA e AS che hanno coinvolto un totale di 856 pazienti. Questi due studi hanno dimostrato l'equivalenza di efficacia e farmacocinetica tra CT-P13 e infliximab e hanno confermato che i due biologici si sono dimostrati molto simili per comportamento clinico. Recentemente, un biosimilare di infliximab è stato approvato in Corea del Sud ed è stato ampiamente utilizzato in pazienti affetti da AR resistenti ai DMARD convenzionali.

Nonostante l'efficacia e la sicurezza del biosimilare di infliximab sia stata dimostrata in diversi studi clinici, studi sulla sua efficacia e sicurezza nella pratica clinica non sono ancora stati effettuati. Questo studio ha confrontato le caratteristiche dei pazienti affetti da artrite reumatoide che hanno iniziato la terapia con infliximab biosimilare rispetto quelli che utilizzano l'infliximab.

Sono stati selezionati i pazienti che avevano iniziato infliximab originator o biosimilare nel registro BIOPSY, contenente dati clinici sulla popolazione della Corea del Sud trattata con biologici. Tutti i pazienti sono stati seguiti ogni 6 mesi e hanno completato un questionario per stabilire il loro profilo demografico, lo status socio-economico, ed i risultati clinici del trattamento. Inoltre, le informazioni relative alle comorbidità ed ai farmaci utilizzati sono state raccolte dalle cartelle cliniche. Un totale di 881 utenti registrati ha fatto utilizzo di DMARD biologici fino a settembre 2015. Più del 99,6% ha avuto attività di malattia moderata o alta con punteggio di attività di malattia-velocità di sedimentazione eritrocitaria (DAS28-VES)  $\geq 3.2$  all'arruolamento. Tutti i pazienti hanno fornito il consenso informato e lo studio è stato approvato dal comitato di revisione istituzionale di ogni centro partecipante al registro. I pazienti inclusi nello studio sono stati arruolati al trattamento tra l'ottobre 2011 ed il settembre 2015 ed inclusi in un sistema di database web-based (<http://www.arthritis.or.kr/biopsy/>).

Sono state confrontate nei due gruppi le caratteristiche demografiche; i farmaci utilizzati; le caratteristiche cliniche di comorbidità, marcatori sierologici, e i livelli di attività della malattia.

Per valutare le risposte a breve termine, sono stati raccolti i risultati a 6 mesi dopo l'inizio della terapia con l'infliximab e confrontati i tassi di remissione in base al DAS28-VES, DAS28-CRP indice di attività clinica della malattia (CDAI), e l'indice di attività della malattia semplice (SDAI). I risultati riferiti dai pazienti (OPR) sono stati valutati utilizzando la scala di disabilità funzionale con la valutazione della salute tramite il questionario di disabilità (HAQ-DI), la qualità della vita stata valutata con il questionario EQ-5D e la scala globale della salute del paziente è stata valutata mediante la scala analogica visiva EuroQoL-5dimension (VAS). In tutti questi casi sono stati utilizzati due punti temporali per le valutazioni: all'inizio del trattamento e dopo 6 mesi. Il periodo di osservazione è iniziato per ogni paziente alla prima dose di infliximab. Il monitoraggio è stato interrotto nel caso di sospensione di infliximab, se quando il paziente è stato trattato con altri DMARD biologici, in caso di morte, oppure per perdita al follow-up, o per arruolamento in un altro studio clinico. L'interruzione del trattamento è stata definita come la cessazione del trattamento con infliximab per più di 90 giorni dalla ultima dose ricevuta. Gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi sono stati classificati utilizzando la classificazione per sistemi e organi (SOC) del dizionario medico per attività di regolamentazione (MedDRA versione 11.1). Le caratteristiche demografiche e cliniche dei due gruppi sono stati confrontati con il test chi-quadrato per le variabili categoriche ed il t test indipendente per le variabili continue. I tassi di remissione sono stati confrontati con il test chi-quadrato. I tassi di continuità del trattamento sono stati stimati mediante l'analisi di Kaplan-Meier e confrontati con un log-rank test. I tassi di incidenza (IRS) di eventi avversi e di eventi avversi gravi sono stati valutati in ciascun gruppo. Tutte le analisi sono state effettuate utilizzando SAS 9.2 (SAS Institute, Cary NC) ed i risultati sono stati considerati statisticamente significativi per valori di  $p < 0,05$ .

### **Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti**

Sono stati inclusi in questo studio un totale di 100 pazienti affetti da AR trattati con infliximab: il 45% dei pazienti ( $n = 45$ , 62,8 anni-paziente) sono stati inclusi nel gruppo trattato con farmaco originator e 55 pazienti (54,1 Pys) nel gruppo con biosimilare. Le caratteristiche demografiche sono risultate simili tra i due gruppi per età ( $51,4 \pm 12,3$  vs  $52,3 \pm 11,0$ ,  $p =$

0,69) e genere (82,2 vs 83,6% di sesso femminile,  $p = 1.00$ ). La percentuale di pazienti che ha sperimentato DMARD biologici all'arruolamento (15,6 vs 7,3%,  $p = 0,21$ ) o l'uso precedente di DMARDs non biologici ( $3.5 \pm 1.0$  vs  $3.5 \pm 1.4$ ,  $p = 0.98$ ) non è stato differente tra i due gruppi. I trattati con infliximab originator hanno riferito un maggiore uso di glucocorticoidi rispetto ai pazienti trattati con infliximab biosimilari (97.8 vs 81.8%,  $p = 0,02$ ), anche se le loro dosi medie di glucocorticoidi non sono state differenti (prednisolone (PSL) Dose-equivalent,  $5.5 \pm 2,5$  vs  $5,2 \pm 2,8$  mg / die,  $p = 0,61$ ). La prevalenza di utilizzatori di FANS nel gruppo trattato con infliximab originator è superiore al gruppo trattato con biosimilare, anche se la differenza non è risultata statisticamente significativa (95,6 vs 85,5%,  $p = 0,18$ ). Le comorbidità nei due gruppi sono risultate paragonabili. La media della scala DAS28-VES ad inizio trattamento si è dimostrata più alta nel gruppo trattato con originator ( $6,4 \pm 1,1$  vs  $5,8 \pm 1,0$  nel DAS28-VES,  $p = 0,02$ ), ma non i livelli di disabilità funzionale misurati con il HAQ-DI ( $1.4 \pm 0.7$  vs  $1.3 \pm 0.7$ ,  $p = 0,33$ ) o la qualità della vita valutata con l'EQ-5D ( $0,4 \pm 0,3$  vs  $0,4 \pm 0,4$ ,  $p = 0.64$ ).

### **Risposta alla terapia con infliximab originator o biosimilare**

Dei 100 pazienti arruolati in questo studio, 29 hanno interrotto infliximab entro 6 mesi, e due sono stati persi al follow-up. La sospensione del farmaco prima di 6 mesi è stata più elevata nel gruppo con infliximab originator (35,6% (16/45) contro il 23,6% (13/55)) mentre le perdite al follow-up sono risultate simili tra i due gruppi. Due pazienti sono stati trattati con infliximab per meno di 6 mesi. Un totale di 64 pazienti che hanno utilizzato il farmaco originator ( $n = 28$ ) o biosimilare ( $n = 36$ ) sono stati valutati dopo  $7,9 \pm 1,8$  mesi dall'inizio del trattamento con infliximab. Si è vista una tendenza al miglioramento della scala DAS28-VES nel gruppo con originator, ma la differenza non è risultata statisticamente significativa ( $2.7 \pm 1.3$  vs  $2.2 \pm 1.2$ ,  $p = 0,06$ ). Il tasso di risposta EULAR è paragonabile nei due gruppi ( $p = 0,80$ ). I tassi di risposta buona, moderata o nulla sono stati rispettivamente 35,7 vs 35,0, 60,7 vs 55,0 e 3,6 vs 10,0% nei due gruppi (originator e biosimilare). I tassi di remissione in base alle scale DAS28-ESR, DAS28-CRP, CDAI, SDAI, e l'indice booleano sono 25,0 vs. 15,0% ( $p = 0.47$ ), 42,9 vs 35,0% ( $p = 0,69$ ), 7,1 vs. 7,3% ( $p = 1,00$ ), 7,1 vs. 10,0% ( $p = 1,00$ ), e 7,1 vs 15,0% ( $p = 0,46$ ), rispettivamente. I miglioramenti nelle scale dei questionari HAQ-DI e EQ-5D sono risultati simili nei due gruppi.

### **Valutazione della continuità del trattamento con i due farmaci**

Il periodo di osservazione medio è stato di  $14,0 \pm 11,9$ :  $16,7 \pm 15,3$  mesi nel gruppo con originator e  $11,8 \pm 7,7$  mesi nel gruppo con biosimilare. Il numero di pazienti che hanno interrotto infliximab per qualsiasi ragione durante il periodo di osservazione è stato di 21 (46,7%) per l'originator e 24 (43,6%) per il biosimilare. La principale causa di sospensione è stata l'inefficacia clinica seguita da eventi avversi. Tuttavia, la percentuale di interruzione per eventi avversi nel gruppo biosimilare è stata superiore (37,5 vs 19,0%), mentre l'interruzione dovuta ad inefficacia è stata segnalata solo con il farmaco originator. Il tasso di mantenimento con Infliximab oltre 2 anni è risultato simile tra i due gruppi (52,6% e 36,9% rispettivamente,  $p = 0.98$  per log-rank test). Le curve di Kaplan-Meier per il tempo di sospensione a causa di eventi avversi o inefficacia non sono risultate statisticamente differenti ( $p = 0,34$  per AE,  $p = 0,69$  per inefficacia clinica, log-rank test).

Sono stati confrontati il numero di eventi avversi per tipologia ed insorgenza. Tra i 45 pazienti trattati con originator sono stati riportati 17 eventi avversi durante il periodo di osservazione, mentre 39 eventi avversi sono stati riscontrati tra i 55 trattati con biosimilare. Gli eventi avversi più frequentemente riportati sono state le infezioni, disturbi della pelle e del tessuto sottocutaneo (quattro eventi tra gli utenti infliximab originator e sei tra gli utenti di infliximab biosimilare), e reazioni da infusione. Le infezioni si sono dimostrate l'evento avverso più comunemente riscontrato in entrambi i gruppi. Un totale di 10 (17,9%) eventi avversi è stato classificato come evento avverso grave. Tra i 45 pazienti trattati con infliximab originator, ci sono stati quattro eventi avversi gravi: due infezioni (polmonite ed enterite), un evento avverso muscolo-scheletrico, e un infortunio. Tra i sei eventi avversi gravi riscontrati nei 55 pazienti trattati con infliximab biosimilare, si sono verificate quattro infezioni (polmoniti), un infortunio, ed un intervento chirurgico.

I pazienti trattati con il biosimilare di infliximab nella pratica clinica presentavano attività della

malattia inferiore all'inizio del trattamento rispetto a quelli trattati con infliximab. L'infliximab biosimilare è stato ben tollerato, sicuro, e ha mostrato simile efficacia clinica rispetto all'originator. È necessario un maggior numero di dati di follow-up dei pazienti per confermare l'efficacia e la sicurezza di infliximab biosimilari nella pratica clinica.

I punti di forza importanti di questo studio comprendono la valutazione della patologia al di fuori di uno studio clinico randomizzato controllato e l'utilizzo di molteplici scale valutative per valutare la malattia. Le limitazioni invece sono rappresentate da un ristretto numero di pazienti ed il breve periodo follow-up clinico (anche se più lungo rispetto ad altri studi analoghi) ricordando tuttavia che il maggiore rischio di sospensione della terapia si verifica precocemente nel corso del trattamento con inibitori del TNF. Sono necessari ulteriori studi che includano un numero maggiore di pazienti ed un follow-up più lungo per confermare l'efficacia e la sicurezza della terapia con biosimilari nella pratica clinica comune. I risparmi sui costi ottenibili con la terapia basata su biosimilari potrebbero portare ad un aumento dei pazienti trattati con farmaci biologici.

**Parole chiave:**

Artrite Reumatoide, Infliximab, Biosimilari, Efficacia, Sicurezza.

**Conflitto di interessi:**

Questa ricerca è stata sostenuta dalla Korea Health Technology R&D Project attraverso il Korea Health Industry Development Institute (KHIDI), finanziato dal Ministero della Salute e del Welfare della Repubblica Coreana. Gli autori dichiarano assenza di conflitto di interessi.

**Riferimenti bibliografici:**

Characteristics and outcomes of rheumatoid arthritis patients who started biosimilar infliximab. *Rheumatol Int.* 2017 Feb 18. doi: 10.1007/s00296-017-3663-z. [Epub ahead of print]  
Sung YK, Cho SK, Kim D, Won S, Choi CB, Bang SY, Hong SJ, Kim HA, Koh EM, Lee HS, Suh CH, Yoo DH, Bae SC.

**Rivaroxaban versus dabigatran o warfarin nel mondo reale. Studi di prevenzione dello stroke in pazienti con fibrillazione atriale. Review sistematica e meta-analisi**

A cura del Prof. Giuseppe Nocentini

Gli antagonisti della vitamina K come il warfarin comportano una riduzione significativa dello stroke, dello stroke ischemico e del tromboembolismo sistemico. Negli studi clinici randomizzati, gli anticoagulanti non-antagonisti della vitamina K (NOAC) risultano più efficaci del warfarin e sembrano ridurre il rischio di sanguinamento. Gli studi clinici randomizzati possono dare risultati parzialmente diversi da quelli osservati nella vita reale per diversi motivi.

Scopo di questa meta-analisi è stato quello di valutare efficacia e sicurezza del rivaroxaban nella pratica clinica quotidiana, rispetto a dabigatran e warfarin.

In particolare, sono stati valutati 17 studi che comparavano rivaroxaban con dabigatran (3), rivaroxaban con warfarin (11) o rivaroxaban con entrambi (3). Sono stati esclusi studi riportati in lingue diverse da quella inglese, abstract, editoriali, case reports, review, serie di casi. Sono anche stati esclusi studi su pazienti con fibrillazione atriale sottoposti a cardioversione o ablazione.

Come outcome di efficacia sono stati considerati la prevenzione di stroke ischemico, tromboembolismo, la combinazione di stroke ischemico e tromboembolismo, e l'infarto acuto del miocardio. Come outcome di sicurezza sono stati considerati sanguinamenti maggiori, qualsiasi tipo di sanguinamento, emorragia intracranica, sanguinamenti gastro-intestinali e la mortalità per qualsiasi causa.

Rivaroxaban e dabigatran sono associati ad un rischio simile di stroke/tromboembolismo (0,3%/anno, HR, 1,02; 95% CI, 0,91-1,13). Il test di Begg e quello di Egger hanno escluso



qualsiasi bias relativo alle pubblicazioni esaminate. Anche il rischio di stroke ischemico è risultato uguale per i pazienti trattati con questi due farmaci (0,57%/anno vs 0,54%/anno). Rivaroxaban è associato ad un rischio più alto di sanguinamento maggiore rispetto a dabigatran (1,45%/anno vs 0,55%/anno)(HR, 1,38; 95% CI, 1,27-1,49) e di mortalità per tutte le cause (HR, 1,23; 95% CI, 1,12-1,33). Sempre rispetto a dabigatran, rivaroxaban è anche associato ad un rischio più alto di sanguinamento di qualsiasi tipo (HR, 1,33; 95% CI, 1,17-1,49) e gastro-intestinale (HR, 1,33; 95% CI, 1,18-1,48). Al contrario, rivaroxaban e dabigatran sono associati ad un rischio simile di infarto acuto del miocardio (HR, 0,81; 95% CI, 0,43-1,19) e emorragia intracranica (HR, 0,22; 95% CI, 0,85-1,59).

Rivaroxaban è associato ad un rischio minore di stroke/tromboembolismo rispetto al warfarin (2,57%/anno vs 2,86%/anno, HR, 0,75; 95% CI, 0,64-0,85). Stesso risultato è stato raggiunto tramite l'analisi di un sotto-gruppo di studi osservazionali. Il test di Begg e quello di Egger hanno escluso qualsiasi bias relativo alle pubblicazioni esaminate. Rivaroxaban e warfarin sono associati ad un rischio simile di sanguinamento di qualsiasi tipo (HR, 1,01; 95% CI, 0,94-1,08), infarto acuto del miocardio (HR, 0,73; 95% CI, 0,30-1,15) e mortalità per tutte le cause (HR, 1,04; 95% CI, 0,64-1,44). Rispetto al warfarin il rischio di emorragia intracranica è risultato significativamente inferiore per rivaroxaban (HR, 0,22; 95% CI, 0,85-1,59) e il rischio di sanguinamento gastro-intestinale è risultato significativamente superiore per rivaroxaban (HR, 1,2; 95% CI, 1,07-1,33).

I risultati sono apparsi consistenti sia per le basse dosi che per le alte dosi di rivaroxaban e dabigatran, tranne che nella valutazione dell'infarto acuto del miocardio, non riportato per le basse dosi di questi farmaci. Anche le analisi effettuate sui pazienti tratti per la prima volta con anticoagulante hanno dimostrato risultati consistenti.

Per gli altri end-point valutati, i risultati sono stati simili alle analisi sopra riportate tranne che è stato osservato un aumentato rischio di mortalità nei pazienti trattati con dosi basse di rivaroxaban e un rischio simile di stroke ischemico nei pazienti trattati con dosi alte di rivaroxaban rispetto al warfarin.

In sintesi, rivaroxaban rispetto a dabigatran ha rischi simili di stroke ischemico, stroke/tromboembolismo, infarto acuto del miocardio e emorragia intracranica, ma un rischio aumentato per sanguinamento maggiore, sanguinamento di qualsiasi tipo e sanguinamento gastro-intestinale. Rivaroxaban rispetto a warfarin ha rischi inferiori di stroke ischemico, stroke/tromboembolismo e emorragia intracranica, ma un rischio aumentato di sanguinamento gastro-intestinale e un rischio simile di sanguinamento maggiore, sanguinamento di qualsiasi tipo e mortalità. I pazienti che iniziano il trattamento anti-coagulativo con rivaroxaban sono più protetti da stroke ischemico e stroke/tromboembolismo e soffrono meno di emorragia intracranica, ma hanno un rischio simile di sanguinamento gastro-intestinale.

Questi risultati sono in parte discordanti da quelli ottenuti comparando indirettamente rivaroxaban e dabigatran per il rischio di stroke/tromboembolismo e sanguinamento maggiore. Ma occorre considerare che i grandi trial randomizzati differivano nei criteri di inclusione rispetto al profilo di rischio per stroke e quindi è possibile che fossero presenti bias per fattori confondenti non considerati nell'aggiustamento.

In questa meta-analisi, la percentuale di pazienti trattati con dose bassa era molto diversa nei diversi studi considerati (tra il 90% e il 30%), ma, come già detto, i risultati erano consistenti nella comparazione tra le basse dosi di rivaroxaban e dabigatran e le rispettive alte dosi in molti degli outcome considerati.

Nello studio ROCKET-AF e in questa meta-analisi i pazienti trattati con rivaroxaban hanno mostrato un rischio maggiore di sanguinamento gastro-intestinale e un diminuito rischio di emorragia intracranica rispetto ai pazienti trattati con warfarin. Una sotto-analisi dello studio ROCKET-AF ha collegato l'aumentato rischio di sanguinamento gastro-intestinale con anamnesi di sanguinamento gastro-intestinale e età più avanzata. La meta-analisi qui presentata è compatibile con questa ipotesi.

Lo studio qui presentato è il primo a valutare con comparazioni testa a testa gli effetti dei NOAC, ma ha diverse limitazioni. Prima fra queste l'aver utilizzato solo pubblicazioni in Inglese. Inoltre, gli studi considerati per l'analisi sono molto eterogenei tra loro, ma la correzione tramite algoritmi statistici sembra aver aggiustato in modo corretto i dati, come dimostrato, ad esempio, dalle analisi di sottogruppo (con pazienti più uniformi) che confermano l'analisi complessiva. Ovviamente gli studi avevano criteri di inclusione/esclusione differenti così come periodi di follow-up differenti. Questo è il motivo per il quale, ad esempio, la frequenza di

stroke/tromboembolismo è risultata molto diversa quando sono stati comparati rivaroxaban/dabigatran (0,3%/anno) e rivaroxaban/warfarin (2,57%/anno and 2,86%/anno). Ultimo limite è quello intrinseco alle meta-analisi: l'impossibilità di accedere ai dati grezzi e la diversità di definizione degli outcome nei diversi studi.

In conclusione, questa meta-analisi dimostra che rivaroxaban è più efficace del warfarin ma non è superiore al dabigatran per la prevenzione di stroke ischemico e stroke/tromboembolismo nei pazienti con fibrillazione atriale. In compenso, determina un maggior rischio di sanguinamento rispetto al dabigatran. Dunque, l'uso di rivaroxaban è da valutarsi attentamente, in particolare nei pazienti con un rischio più elevato di sanguinamento gastro-intestinale.

**Conflitti di interesse:** Lo studio non è stato sponsorizzato. L'ultimo autore (che è anche autore corrispondente) ha ricevuto soldi da diverse case farmaceutiche.

**Parole chiave:** fibrillazione atriale, stroke, anticoagulanti

#### Riferimenti bibliografici

Bai Y et al. Rivaroxaban Versus Dabigatran or Warfarin in Real-World. Studies of Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. Systematic Review and Meta-Analysis. Stroke. 2017, Feb 17. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.016275. [Epub ahead of print].

### Impiego della medicina cinese nel trattamento dei sintomi della sindrome dell'ovaio policistico- uno studio pilota

A cura della Dott.ssa Lara Testai

La sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) colpisce dal 6 al 18% delle donne in età fertile ed è caratterizzata da disturbi sia di tipo metabolico che endocrino. I sintomi più comuni sono i disturbi mestruali, in particolare oligomenorrea e amenorrea si manifestano rispettivamente nel 47 e 19,2% delle donne. Sebbene la patogenesi della PCOS sia estremamente eterogenea, iperandrogenismo, iperinsulinemia e alterazione dei livelli degli ormoni sessuali sono i disturbi più comuni.

L'approccio farmacologico prevede l'uso di contraccettivi orali e agenti insulino-sensibilizzanti, tuttavia il potenziale aumento del rischio cardio-vascolare e metabolico può rappresentare un limite che spinge molte donne a rivolgersi all'uso di medicine complementari, come la medicina cinese multi-erbale (CHM); oltre il 70% delle donne sono infatti incoraggiate a ricorrere a questo tipo di rimedio.

Gli autori dello studio, valutano per la prima volta l'efficienza della CHM nel trattamento della oligomenorrea e amenorrea in 40 donne arruolate in due centri inglesi, di età compresa tra 18 e 44 anni con una diagnosi di PCOS secondo i criteri di Rotterdam. Tali pazienti, al momento dell'arruolamento, non dovevano essere incinte o provare a concepire, non dovevano essere affette da patologie epatiche, depressione maggiore o alcolizzate, infine non dovevano avere allergie alle piante medicinali presenti nelle preparazioni. Alle partecipanti veniva prescritta una dose di 8g di estratto granulare da assumere per 6 mesi due volte al giorno attraverso infusi in acqua calda.

Le pazienti arruolate nello studio pilota erano divise in due gruppi, uno in cui le donne venivano trattate con CHM standardizzata, composta da 14 diverse piante medicinali, quali Peonia lactiflora, Bupleurum chinense, Citrus reticulata, Ligusticum chuanxiong, Angelica sinensis, Glycyrrhiza uralensis, Lycium barbarum, Cinnamomum cassia, Carthamus tinctorius, Cuscuta chinensis, Cyperus rotundus, Leonurus japonicus e Citrus aurantium. L'altro gruppo inserito nello studio era costituito da donne trattate con una CHM individualizzata, formulata dallo specialista dopo la visita.

Al termine dei 6 mesi di studio, la compilazione di un apposito questionario ha permesso di dimostrare che entrambi i tipi di trattamenti erano efficaci ( $p < 0.001$ ); inoltre sono stati analizzati alcuni parametri critici della patologia, quali: frequenza mestruale, irsutismo e parametri antropomorfici.

Il principale risultato dello studio pilota è la dimostrazione che l'approccio con la CHM standardizzata ed individualizzata, considerato il gold standard dalla letteratura clinica, sono tra loro comparabili, infatti non sono state osservate differenze significative tra i due tipi di trattamenti ( $p=0.33$ ). L'analisi degli outcome consente agli autori di dimostrare che il trattamento con la CHM aumenta in modo significativo la frequenza di mestruazioni, passando da  $0.38\pm 0.06$  a  $0.62\pm 0.06$  in 28 giorni, per quanto riguarda le formulazioni standardizzate e da  $0.51\pm 0.06$  a  $0.71\pm 0.06$  per le donne trattate con le formulazioni individualizzate. Si registra anche una riduzione dell'irsutismo, misurato attraverso l' mFG score ( $p<0.001$ ). Per quanto riguarda i parametri antropomorfici, l'indice di massa corporea e il peso non sono risultati diversi rispetto ai baselines; tuttavia una riduzione significativa del girovita è stata registrata nel gruppo sottoposto al trattamento con CHM individualizzato e non nello standardizzato ( $p=0.02$ ).

Tali risultati sono supportati da precedenti analoghi studi clinici eseguiti in Cina e negli Stati Uniti.

In conclusione questo piccolo studio pilota dimostra l'efficacia e la sicurezza dei preparati erballi della medicina cinese in pazienti affette da PCOS; tuttavia un limite dello studio è rappresentato dalla mancanza di un gruppo di controllo, che dovrà essere incluso in un futuro trial clinico più ampio.

**Parole chiave:** Medicina Cinese Multierbale (CHM), sindrome dell'ovaio policistico (PCOS), oligomenorrea, amenorrea.

**Fonte bibliografica:** Lai L, Flower A, Prescott P, Wing T, Moore M, Lewith G. Standardised versus individualised multiherb Chinese herbal medicine for oligomenorrhoea and amenorrhoea in polycystic ovary syndrome: a randomised feasibility and pilot study in the UK. *BMJ Open*. 2017 Feb 3;7(2):e011709. doi: 10.1136/bmjopen-2016-011709.

---

## SIF FARMACI IN EVIDENZA

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

[http://www.sifweb.org/farmaci/info\\_farmaci.php](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php)

Direttore responsabile	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Vice-Direttore	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
Coordinatori	Prof.ssa Annalisa Capuano (II Università di Napoli), Dott.ssa Ariana Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott. Andrea Ballerini (Università di Milano) Dott.ssa Ilaria Campesi (Università di Sassari) Prof. Luca Gallelli (Università di Catanzaro) Prof.ssa Angela Ianaro (Università "Federico II" di Napoli) Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia) Dott.ssa Concetta Rafaniello (Seconda Università di Napoli) Dott.ssa Emanuela Salvatorelli (Univ. Campus Bio-Medico Roma) Dott.ssa Lara Testai (Università di Pisa, GdL SIF di Farmacognosia)

**Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF**  
**Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"**

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



**Sostieni la Società Italiana di Farmacologia**

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

**DISCLAIMER – Leggere attentamente**

*"I pareri e le valutazioni espresse nella presente pubblicazione non costituiscono opinioni (e come tale non corrispondono necessariamente a quelle) della SIF, ma piuttosto devono unicamente riferirsi alle opinioni di colui/coloro che hanno redatto l'articolo e delle relative fonti bibliografiche".*

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

**RICEZIONE NEWSLETTER**

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