



**Newsletter numero 212 dell' 01.06.2017**

**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

- Efficacia e sicurezza a lungo termine della profilassi con rFVIII in pazienti pediatriche cinesi affetti da emofilia A: i risultati di uno studio multicentrico, retrospettivo, non interventistico di fase IV (ReCARE)
- Confronto tra trastuzumab biosimilare e originator in pazienti con tumore della mammella metastatico positivo per ERBB2 (HER2)
- Identificazione e gestione dei sintomi associati alla terapia con statine nella pratica clinica: estensione di una survey a 12 Paesi
- Evidenze sull'utilizzo del tiotropio bromuro nell'asma: dal razionale al trattamento terapeutico dei pazienti
- Efficacia e sicurezza del fingolimod in pazienti real-world affetti da sclerosi multipla recidivante-remittente: uno studio osservazionale
- Uso di azitromicina e rischio di aritmia ventricolare
- Efficacia della terapia aggiuntiva con mepolizumab sulla qualità della vita sanitaria e sui marcatori di controllo dell'asma nell' asma eosinofilo grave (MUSCA): trial randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, multicentrico, di fase 3b
- Vedolizumab: verso la terapia personalizzata per pazienti affetti da colite ulcerosa

**- Dispositivi Medici in Evidenza -**

- Preferibilità d'uso dell'autoiniettore Brenzys rispetto a quello Enbrel per il paziente ed il personale sanitario nel trattamento dell'artrite reumatoide: studio clinico randomizzato con disegno crossover basato su un uso simulato
- Impatto su efficienza e dolore dei dispositivi automatici per il prelievo del sangue capillare nei neonati: uno studio randomizzato controllato

**Efficacia e sicurezza a lungo termine della profilassi con rFVIII in pazienti pediatrici cinesi affetti da emofilia A: i risultati di uno studio multicentrico, retrospettivo, non interventistico di fase IV (ReCARE)***A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo*

L'emofilia A (HA) colpisce su scala globale 1 su 5000-10.000 persone e risulta circa 4 volte più comune dell'emofilia B (HB). I pazienti affetti da HA grave presentano emorragie prolungate in seguito a ferite minori, ematomi gonfi e dolorosi e sanguinamento spontaneo a livello di organi vitali, articolazioni e muscoli (sanguinamento interno). A seguito di studi che dimostrano l'efficacia e la sicurezza della profilassi con il fattore VIII della coagulazione ricombinante (rFVIII) in pazienti affetti da HA, il Medical and Scientific Advisory Council (MASAC) della Fondazione Nazionale Emofilia, la World Federation of Hemophilia (WFH) e l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) raccomandano come terapia standard una dose profilattica di 25-40 UI/kg di FVIII tre volte a settimana. Tuttavia, a causa di scarse risorse economiche, molti pazienti in paesi in via di sviluppo come la Cina risultano ancora trattati con terapie su richiesta e a bassi dosaggi. I concentrati di fattori plasma-derivati, in uso già da diversi anni, sono associati ad un elevato rischio di sviluppo di infezioni virali. L'introduzione del FVIII umano ha aperto la strada all'impiego della sua forma ricombinante (rFVIII). D'altro canto, molti studi hanno dimostrato promettenti risultati del trattamento con rFVIII in pazienti con HA, sia in terapia on-demand che profilattica. Dall'introduzione sul mercato farmaceutico cinese nel 2007 del primo rFVIII (Kogenate® FS, Bayer Healthcare Co. Ltd.), diversi studi a breve termine e su piccola scala hanno dimostrato l'efficacia della profilassi secondaria con rFVIII in pazienti pediatrici cinesi con HA in termini di diminuzione della frequenza emorragica e del tasso di eventi avversi minori (AE).

Questo è il primo studio che ha valutato l'efficacia e la sicurezza a lungo termine della profilassi con rFVIII in pazienti pediatrici con HA in Cina, in un contesto di real-world.

ReCARE (*Retrospective study in Chinese pediatric hemophilia A patients with rFVIII contained regular prophylaxis*), studio clinico di fase IV, retrospettivo, non interventistico, multicentrico, ha arruolato in 12 centri sanitari in Cina, tra Novembre 2007 e Maggio 2013, 183 pazienti di sesso maschile, di età compresa tra 2 e 18 anni, affetti da HA di grado severo-moderato, trattati con rFVIII in profilassi, parziale o completa, o su richiesta e per i quali erano disponibili informazioni cliniche provenienti da registri sanitari. La profilassi per HA è stata definita "primaria", se iniziata in assenza di compromissione delle articolazioni (documentata tramite esame fisico e/o diagnostico per immagini) ma prima del secondo episodio clinico di sanguinamento delle articolazioni, "secondaria", se iniziata dopo almeno due episodi di sanguinamento ma prima della comparsa di una documentata compromissione alle articolazioni, "terziaria", se successiva alla compromissione delle articolazioni, o ancora "periodica" intermittente, se somministrata per prevenire il sanguinamento per non più di 45 settimane in un anno. In quanto paese in via di sviluppo, in Cina la profilassi intermittente a basso dosaggio risulta la tipologia di profilassi più scelta. Pertanto, in questo studio, i pazienti che hanno ricevuto il trattamento profilattico per una durata complessiva  $\geq 12$  settimane consecutive, con almeno 2 iniezioni a settimana e trattati per almeno l'80% delle settimane totali di trattamento sono stati considerati arruolabili. In caso di pazienti che avevano ricevuto meno di 2 iniezioni a settimana per 4 settimane consecutive, il primo giorno della prima settimana è stato considerato come la fine del primo periodo di trattamento profilattico.

Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con un *dataset* incompleto, con presenza di anticorpi neutralizzanti al basale, o con altri disturbi della coagulazione (quali emofilia B o malattia di von Willebrand), trombocitopenia (conta piastrinica  $< 100\ 000\ \text{mm}^{-3}$ ), necessità di una premedicazione per prevenire reazioni avverse alle iniezioni del FVIII, disfunzione renale (creatinina sierica  $> 2,0\ \text{mg}\ \text{dL}^{-1}$ ) o epatica, conta dei linfociti CD4  $< 250\ \mu\text{L}^{-1}$  o nota ipersensibilità al farmaco. Sono dunque stati raccolti tutti i dati provenienti da registri sanitari, anche dati elettronici e/o diari del paziente. Al basale, definito come l'inizio del primo trattamento profilattico, sono stati raccolti tutti i dati relativi a storia clinica del paziente, frequenza di precedenti episodi di sanguinamento, risultati dei più recenti esami fisici e diagnostici delle articolazioni e sulla qualità della vita.

La valutazione del profilo di efficacia è stata effettuata tramite analisi *per-protocol*. L'*endpoint* primario era il tasso di sanguinamento annualizzato (ABR), calcolato, al basale, sul numero di episodi di sanguinamento nei 3 mesi precedenti l'arruolamento; la riduzione dell'ARB è stata misurata tramite il numero di episodi di sanguinamento durante il primo periodo di profilassi rispetto al basale. Gli *endpoint* secondari includevano la valutazione clinica del numero e dei siti di articolazioni colpite tramite l'*Hemophilia Joint Health Score* (HJHS) o il *Gilbert score* (a seconda della disponibilità) e la valutazione della qualità di vita (*Quality of life-QoL*) utilizzando il *CHOKLAT score*. Relativamente al profilo di sicurezza, le reazioni avverse a farmaco (ADR) sono state segnalate e codificate usando la versione cinese del dizionario medico per le attività regolatorie (MedDRA) e descritte in termini di SOC (System Organ Classification) e PT (Preferred Terms).

Tramite questionari distribuiti in ogni centro di arruolamento sono state raccolte altre informazioni relative a fattori che hanno influenzato la scelta del trattamento pediatrico, motivi di eventuali switch da altri trattamenti alla profilassi e motivi di scelta del rFVIII per la profilassi, di eventuali incrementi di dosaggio e di interruzione del trattamento. Il punteggio delle domande variava da 1 a 10.

La popolazione dello studio è stata stratificata in base a età, peso, percentuale d'uso di rFVIII, durata del primo periodo di profilassi e consumo medio totale settimanale di FVIII durante tale periodo. In tutti i sottogruppi, la diminuzione del numero di tutte le articolazioni colpite durante il periodo della prima profilassi è stata confrontata con i valori al basale.

Dei 183 pazienti inclusi, 51 pazienti (27,9%) hanno ricevuto profilassi a breve termine (<3 mesi), mentre 19 pazienti (10,4%) hanno ricevuto plasma, crioprecipitato e altri prodotti plasma-derivati non-pdFVIII. Durante tale studio, i pazienti hanno ricevuto profilassi intermittente, fino ad un massimo di 6 periodi di trattamento. I risultati di seguito riportati fanno riferimento al primo periodo di trattamento, in quanto ha coinvolto il più alto numero di pazienti. Durante questo periodo, si è verificata una riduzione degli episodi di sanguinamento nei pazienti rispetto al basale (639 episodi in 87 pazienti al basale vs 564 in 106 pazienti in seguito alla prima profilassi) ed inoltre i più frequenti siti di sanguinamento sono risultati tra tutti le ginocchia (29,08%), seguiti da gomito e caviglia (entrambi 22,16%). La frequenza di sanguinamento è stata valutata in termini di tasso di sanguinamento annualizzato (ABR) e di tasso di sanguinamento alle articolazioni annualizzato (AJBR). Rispetto al basale, la profilassi con rFVIII ha significativamente ridotto l'ABR del 48,08% (25,7 vs 8,44;  $P < 0,001$ ) e l'AJBR del 50,36% (12,75 vs 4,91;  $P < 0,001$ ). Inoltre, è emersa una riduzione del numero medio di articolazioni colpite durante il primo periodo di profilassi rispetto al basale (0,5 vs 1,2 rispettivamente). Un altro dato interessante è che la riduzione del numero medio di articolazioni colpite aumentava significativamente all'aumentare dell'età ( $P < 0,001$ ) e del peso corporeo ( $P = 0,003$ ).

Non è stata invece possibile una valutazione statistica della qualità della vita mediante il *CHOKLAT score*, per carenza di dati disponibili.

Per quanto concerne il profilo di sicurezza, in totale sono state registrate 7 ADR verificatesi in 6 pazienti (3,3%). È noto che i pazienti con emofilia A possono sviluppare anticorpi neutralizzanti (inibitori) contro il fattore VIII. Nel corso di tale studio sono stati riportati sei eventi avversi relativi allo sviluppo dell'inibitore in 5 pazienti: 4 pazienti (5 eventi) hanno sviluppato un inibitore a basso titolo anticorpale e un paziente ha sviluppato un inibitore ad alta titolazione, considerato come grave ADR. In questo paziente l'esposizione all'inibitore è stata registrata per 70 giorni. Tuttavia, a causa della natura retrospettiva dello studio, non risultano disponibili informazioni più dettagliate.

Infine dalla valutazione dei questionari rivolti agli investigatori al fine di individuare le motivazioni che hanno indotto alla scelta della profilassi come prima linea di trattamento del paziente è emerso che, in 11 siti, tale scelta era motivata dalla fiducia nell'efficacia del trattamento e nel miglioramento in termini di qualità della vita ad esso associato [punteggio medio 9,0 (DS=  $\pm 1,84$ )]. Altri fattori favorevoli emersi sono stati le politiche di assicurazione sanitaria locale (punteggio medio 9,2 ( $\pm 1,14$ )), le condizioni economiche della famiglia [9,1 ( $\pm 1,25$ )], un adeguato approvvigionamento del farmaco [8,7 ( $\pm 1,87$ )] e le donazioni di beneficenza [9,1 ( $\pm 1,25$ )]. Le principali cause di interruzione del trattamento profilattico includevano, per contro, scarse condizioni economiche [punteggio medio 9,1 ( $\pm 1,38$ )], fine delle donazioni di beneficenza [8,7 ( $\pm 1,34$ )], scarso approvvigionamento del farmaco [8,1 ( $\pm 1,77$ )] e cambio dell'assicurazione sanitaria [9,0 ( $\pm 0,82$ )].

I risultati dello studio hanno evidenziato che in pazienti pediatriche cinesi con emofilia A la profilassi con Fattore VIII ricombinante, anche in regime a basso dosaggio, riduce il sanguinamento e il numero di articolazioni colpite, con miglioramento della qualità della vita. Inoltre, nel complesso, il rFVIII è risultato sicuro, caratterizzato da una minima incidenza di sviluppo di anticorpi inibitori neutralizzanti.

Tale studio presenta tuttavia alcune limitazioni. In particolare, la natura retrospettiva dello studio richiede conferma dei risultati emersi attraverso ampi studi clinici prospettici randomizzati. Inoltre, a causa del piccolo numero di pazienti per i quali risultavano disponibili dati relativi alla funzionalità e attività articolare e alla qualità della vita, risulta difficile valutare oggettivamente il miglioramento della funzionalità articolare e della qualità della vita dei pazienti.

**Parole chiave:** studio ReCARE, profilassi, rFVIII, pediatria, emofilia A, Kogenate.

**Conflitto di interesse:** Gli autori dichiarano di non avere conflitti d'interesse. Lo studio è stato finanziato da Bayer Healthcare Co.

**Riferimento bibliografico:** Li C, et al. Long-term efficacy and safety of prophylaxis with recombinant factor VIII in Chinese pediatric patients with hemophilia A: a multi-center, retrospective, non-interventional, phase IV (ReCARE) study. *Curr Med Res Opin.* 2017 Apr 25:1-8.

### Confronto tra trastuzumab biosimilare e originator in pazienti con tumore della mammella metastatico positivo per ERBB2 (HER2)

A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

L'introduzione dei farmaci biologici, tra cui gli anticorpi monoclonali, ha incrementato la disponibilità di ulteriori opzioni terapeutiche e migliorato gli esiti di un certo numero di tumori. Tuttavia, in alcuni Paesi l'accesso a tali terapie è spesso limitato. Inoltre, con l'incombente scadenza della copertura brevettuale di alcuni biologici, lo sviluppo dei biosimilari rappresenta un'alta priorità sia per le aziende farmaceutiche che per le autorità sanitarie al fine di garantire l'accesso ad alternative farmacologiche di alta qualità.

Il trastuzumab, in associazione alla chemioterapia, ha migliorato notevolmente la risposta, la sopravvivenza libera da progressione (*progression-free survival*, PFS) e la sopravvivenza complessiva e allo stadio precoce di cancro alla mammella metastatico ERBB2-positivo (*human epidermal growth factor receptor 2* [HER2] o HER2/neu) così come di cancro gastrico metastatico ERBB2-positivo in confronto alla chemioterapia da sola. Il profilo di efficacia e sicurezza del trastuzumab biosimilare è stato valutato sulla base di un approccio a *step* di vari studi per la caratterizzazione chimico-fisica e biologica, studi non-clinici, farmacocinetici e farmacodinamici.

Lo studio clinico di fase 3 confirmatorio (Heritage) di seguito descritto ha confrontato l'efficacia, la sicurezza e l'immunogenicità del trastuzumab biosimilare rispetto al trastuzumab di riferimento, entrambi in associazione ad un taxano, in pazienti con cancro della mammella metastatico ERBB2-positivo.

Tale studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli e di fase 3 ha confrontato l'efficacia e la sicurezza del trastuzumab biosimilare più un taxano (docetaxel o paclitaxel a scelta del medico) rispetto al trastuzumab più un taxano in pazienti con cancro della mammella metastatico ERBB2-positivo (fase 1) e la continuità del trattamento (in termini di sicurezza ed immunogenicità) con il biosimilare o con l'originator nei soggetti che si trovavano almeno in condizioni di stabilità della patologia (fase 2).

Nella fase 1, i pazienti sono stati randomizzati a ricevere in rapporto 1:1 i due trattamenti (trastuzumab biosimilare, TRZ-bio e trastuzumab *originator*, TRZ-or) entro 3 giorni prima del ciclo 1 (giorno 1). Dopo aver completato un numero minimo di 8 cicli (24 settimane), i

partecipanti che almeno non manifestavano progressione della malattia (in base alle valutazioni radiografiche e cliniche) erano ritenuti eleggibili per la fase 2. Nella fase 2, i pazienti continuavano a ricevere il trattamento iniziale fino eventualmente alla progressione della patologia, all'insorgenza di eventi tossici o al decesso. I risultati della fase 1 della durata di 24 settimane sono stati presentati insieme ai risultati ottenuti da un periodo di follow-up di 48 settimane della fase 2.

I criteri di eleggibilità prevedevano la selezione di pazienti maschi o femmine con cancro della mammella ERBB2-positivo (definito come over-espressione di ERBB2-positivo mediante immunohistochimica di [IHC], ie, IHC3+, o IHC2+ confermato da ibridazione fluorescente in situ [ratio >2]) senza precedente esposizione alla chemioterapia o trastuzumab per metastasi. Ulteriori criteri di eleggibilità prevedevano un valore dell' *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status* compreso tra 0 e 2, con frazione di eiezione ventricolare sinistra nel *range* di normalità, ed almeno 1 anno dalla terapia aggiuntiva di trastuzumab. I pazienti con nuova diagnosi di metastasi a livello del sistema nervoso centrale dovevano avere una condizione stabile della patologia in seguito al trattamento (es. radioterapia, radiochirurgia stereotassica). Gli agenti ormonali dovevano essere sospesi prima di iniziare la terapia in studio. I criteri di esclusione prevedevano una pregressa storia di angina instabile, scompenso cardiaco, infarto del miocardio a meno di 1 anno dalla randomizzazione, o altre patologie cardiache clinicamente rilevanti, neuropatia periferica di grado 2 o maggiore in accordo al *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.03*, storia di altro tipo di tumore entro 5 anni prima dello screening o patologie mediche rilevanti che avrebbero potuto impedire la valutazione della risposta al trattamento secondo giudizio medico.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere in rapporto 1:1 TRZ-bio più un taxano o TRZ-or più un taxano. Sono stati, inoltre, stratificati alla randomizzazione sulla base di 3 fattori, tra cui la progressione del tumore in metastasi in 2 anni o più/meno dopo la prima diagnosi, la presenza a livello centrale di recettori estrogenici e progestinici ( $\geq 1$  positivo o entrambi negativo) e il tipo di taxano; ogni fattore consisteva di 2 livelli, per cui si ottenevano 8 combinazioni di stratificazione.

Trastuzumab (Herceptin; Roche Pharma AG) o il biosimilare proposto (MYL-14010; Mylan) erano somministrati mediante infusione intravenosa ogni 3 settimane (con una dose di carico iniziale di 8 mg/kg in 90 minuti, seguita da una dose ogni 3 settimane di 6 mg/kg in 30 minuti). Ogni centro arruolante decideva il tipo di taxano (docetaxel o paclitaxel) che tutti i pazienti dello stesso centro dovevano assumere (docetaxel: 75 mg/m<sup>2</sup> ogni 3 settimane e paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> a settimana). La terapia di associazione era somministrata per un minimo di 8 cicli di trattamento (1 ciclo = 3 settimane), a meno che il paziente non manifestasse eventi avversi non tollerabili, progressione della patologia o prematura sospensione del trattamento. Dopo gli 8 cicli i pazienti, che miglioravano o si stabilizzavano, sospendevano la chemioterapia; il trastuzumab continuava ad essere somministrato ogni 3 settimane fino alla progressione della patologia.

Lo stato tumorale dei pazienti è stato valutato ogni 6 settimane. L'obiettivo primario dello studio è stato quello di stimare la percentuale di risposta complessiva (*Overall Response Rate*, ORR al 90% dell'intervallo di confidenza), definita come risposta parziale o completa secondo i criteri RECIST\* alla 24a settimana. Gli obiettivi secondari, analizzati alla 48a settimana, riguardavano il tempo intercorso tra la randomizzazione e la diagnosi di progressione della patologia documentata (TTP), il tempo intercorso tra la randomizzazione e la diagnosi di progressione o il decesso per qualsiasi causa (PFS) e il tempo intercorso tra la randomizzazione il decesso per qualsiasi causa (sopravvivenza complessiva, OS). Altri obiettivi erano gli eventi avversi (inclusi tutti gli eventi che insorgevano o peggioravano sia dopo l'inizio del trattamento in studio sia entro 28 giorni dalla sua ultima dose somministrata), esami di laboratorio, immunogenicità, misurati sia alla 24a che alla 48a settimana. Sono stati, inoltre, valutati parametri farmacocinetici (area sotto la curva, concentrazione massima e minima del farmaco alla fine del ciclo 1 e 6).

Per l'obiettivo primario è stata analizzata la popolazione *intention-to-treat* (ITT); per l'analisi cinetica sono stati considerati tutti i pazienti randomizzati che avevano assunto almeno 1 dose completa del farmaco in studio. L'ORR è stato valutato al 90% dell'intervallo di confidenza (*range* di equivalenza tra 0,81 e 1,24) secondo i criteri della *Food and Drug Administration* (FDA) e al 95% (*range* di equivalenza tra -15% e +15%) secondo i requisiti richiesti

dall'Agencia Europea dei Medicinali (EMA). Per soddisfare entrambe le raccomandazioni delle due agenzie regolatorie, la grandezza del campione è stata fissata a 410 pazienti (aumentata a 456 ipotizzando un tasso di abbandono del 10%) per raggiungere almeno l'80% della potenza dello studio.

Dal 10 dicembre 2012 al 5 agosto 2015, in 95 sedi ubicate in Bulgaria, Cile, Repubblica Ceca, Georgia, Ungheria, India, Latvia, Filippine, Polonia, Romania, Russia, Serbia, Slovacchia, Sud Africa, Tailandia e Ucraina, sono stati arruolati 500 pazienti con tumore mammario metastatico ERBB2-positivo (ultima visita di *follow-up* al 25 gennaio 2016). Sono stati esclusi 42 pazienti per ineleggibilità (biosimilare proposto=19; trastuzumab=23). Il numero medio di pazienti arruolati per sede era di 3 (da 1 a 28). Le caratteristiche demografiche, al basale e la storia clinica erano comparabili tra i due gruppi. Tra le 458 donne incluse nella popolazione ITT, l'età media era di 53,6 (11,11) (range=26-82 anni), con un'età mediana di 55 anni nel gruppo TRZ-bio e di 54 anni nel gruppo TRZ-or. La maggior parte dei pazienti erano di razza bianca (69,1% nel gruppo TRZ-bio vs 67,5% nel gruppo TRZ-or), seguita da quella asiatica (30,4% vs 31,6%). Il tumore era estrogeno e progesterone-negativo nel 55,7% dei pazienti in entrambi i gruppi. La stratificazione dei pazienti alla randomizzazione per tipo di taxano è risultata in una simile distribuzione tra il gruppo con docetaxel (83,9% nel gruppo TRZ-bio e 84,2% nel gruppo TRZ-or) e paclitaxel (15,2% vs 14,0%).

Dei 230 pazienti nel gruppo TRZ-bio, 173 (75,2%) hanno completato tutte e 24 le settimane di trattamento, mentre dei 228 del gruppo TRZ-or 159 (69,7%). La principale causa di sospensione del trattamento in entrambi i gruppi è stata la progressione della patologia (17,8% vs 22,4%), seguita dal ritiro del consenso (0,4% vs 3,1%) e dal decesso (2,6% vs 1,3%). Solo l'1,7% del gruppo TRZ-bio e lo 0,9% del gruppo TRZ-or ha interrotto la terapia per insorgenza di un evento avverso.

Relativamente all'obiettivo primario di efficacia, l'ORR era 69,6% (160 su 230 pazienti) (IC95%: 63,62%-75,51%) nel gruppo TRZ-bio e 64,0% (146 su 228 pazienti) (IC95%: 57,81%-70,26%) nel gruppo TRZ-or. Il rapporto tra gli ORR era 1,09 (IC90%: 0,974-1,211). L'intervallo di confidenza (IC) del 90% ricadeva nei limiti di "equivalenza" prefissati di 0,81 e 1,24, corrispondente all'"equivalenza terapeutica statistica" tra biosimilare e *originator*. Solo a fini esplorativi e tenuto conto del valore di 1,09, è stato calcolato l'IC al 95% con i valori di 0,954 e 1,237, anche in questo caso inclusi nel *range* dell'"equivalenza". La differenza in ORR (biosimilare - *originator*) era 5,53 (IC95%: -3,08-14,04). Tale IC95% ricadeva nei limiti di "equivalenza" previsti dall'*European Agency of Medicines* (EMA). L'analisi di tale obiettivo è stata ripetuta considerando la popolazione per protocollo (n=438): il rapporto bio/or era 1,06 (IC95%: 0,954-1,178).

Nel gruppo TRZ-bio, 95 pazienti (41,3%) ha presentato progressione del tumore alla 48a settimana rispetto a 98 pazienti (43,0%) nel gruppo TRZ-or. Tale differenza non era statisticamente significativa (-1,7%; IC95%: -11,1% a 6,9%; P=0,68). L'*Hazard ratio* (HR) per il TTP era 0,94 (IC95%: 0,712-1,254 non stratificato e IC95%: 0,692-1,231 stratificato), non statisticamente differente. Per il PFS, la percentuale di eventi alla 48a settimana era 44,3% nel gruppo TRZ-bio e 44,7% nel gruppo TRZ-or. L'HR per il PFS era 0,97 (IC95%: 0,740-1,282, non stratificato) e 0,95 (IC95%: 0,714-1,251, stratificato), senza alcuna differenza statisticamente significativa. Relativamente alla sopravvivenza complessiva, 205 (89,1%) dei pazienti del gruppo TRZ-bio sono sopravvissuti alla 48° settimana rispetto a 194 (85,1%) del gruppo TRZ-or (4,0% con IC95%: -2,1% a 10,3%; P=0,13; HR=0,67; IC95%: 0,402-1,129, non stratificato e HR=0,61; IC95%: 0,360-1,039, stratificato). Sia per il TTP che per il PFS la stima era di 11 mesi in entrambi i gruppi.

La valutazione dei parametri farmacocinetici ha evidenziato, nei gruppi TRZ-bio e TRZ-or, concentrazioni medie simili tra i 2 trattamenti, con valori di 34,011 e 32,740 mcg/mL ed un rapporto di 103,88% (IC90%: 93,7%-115,11%), mentre la media dell'AUC era 98,350 e 94,391 mcg•d/ml/mg, con un coefficiente di variazione di 21,87%-31,06%.

In termini di sicurezza, l'incidenza complessiva di pazienti con almeno un evento avverso era del 96,8% (n=239) nel gruppo TRZ-bio e del 94,7% (n=233) nel gruppo TRZ-or. La maggior parte degli eventi è risultata di gravità lieve/moderata in entrambi i gruppi. Un totale di 14 pazienti ha manifestato eventi avversi che hanno portato alla sospensione del trattamento. L'incidenza complessiva di pazienti con almeno un evento avverso grave è stata del 38,1% (n=94) nel gruppo TRZ-bio e del 36,2% (n=89) nel gruppo TRZ-or. Quelli più frequenti sono stati neutropenia (26,4%), neutropenia febbrile (4,3%) e leucopenia (3,2%). Otto pazienti con

eventi avversi gravi sono deceduti: solo in un caso, dovuto a insufficienza respiratoria, è stata ritenuta possibile la correlazione causale, mentre nei restanti è stata evidenziata la relazione con il taxano, la progressione della patologia o causa sconosciuta. In entrambi i gruppi, il tasso di immunogenicità è risultato basso.

Tra le donne con tumore della mammella metastatico ERBB2-positivo la somministrazione di trastuzumab biosimilare comparata con quella di trastuzumab originator, entrambi associati a taxani, ha mostrato una percentuale di risposta complessiva "equivalente" alla 24a settimana di trattamento (69,6% vs 64,0%) e per tutte le altre misure di efficacia secondarie (TTP, PFS, OS), nonché per tipologia, incidenza e gravità degli eventi avversi.

Come evidenziato nell'**editoriale di accompagnamento** da Harold J. Burstein et al., lo studio Heritage è di particolare interesse poiché trastuzumab rappresenta una "terapia a bersaglio" che migliora la sopravvivenza, nelle fasi precoci ed avanzate, di pazienti con cancro mammario ERBB2-positivo ed è incluso nella lista dei farmaci antitumorali essenziali dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Pertanto, trastuzumab biosimilare offre l'opportunità di estendere i biosimilari ad un contesto di grande rischio, ossia quello oncologico. Il disegno dello studio ha consentito un confronto chiaro insieme a tutte le misure di esito clinicamente rilevanti ai fini dell' "equivalenza" e, poiché trastuzumab biosimilare ha dato validi risultati in termini di comparazione, dovrebbe essere incoraggiata la sostituzione dell'originator con il biosimilare. Più difficile è l'estrapolazione dell'indicazione terapeutica per il trattamento del tumore gastrico ERBB-2 positivo. Sebbene i dati attuali siano favorevoli, è necessario verificare mediante studi di farmacovigilanza il profilo di efficacia e sicurezza anche per tale indicazione.

Inoltre, resta da vedere come la disponibilità sul mercato dei biosimilari influenzerà il costo dei farmaci antitumorali; ad oggi, non hanno avuto alcun effetto sul prezzo dei farmaci rispetto a quanto previsto. Ad ogni modo, il grande valore del trastuzumab biosimilare dovrebbe facilitare nel mondo l'accesso ai pazienti con cancro mammario e gastrico ERBB-2 positivo, che non sono attualmente trattati a causa dei costi proibitivi.

Gli autori concludono affermando che lo studio Heritage ha aperto la strada ai biosimilari anche in campo oncologico e sperano che la concorrenza di mercato sarà sufficiente a rendere più equilibrato l'accesso ai farmaci biosimilari in tutto il mondo.

**Parole chiave:** trastuzumab, biosimilare, originator, cancro della mammella, studio clinico randomizzato

**Conflitto di interesse:**

Lo studio Heritage è stato finanziato da Mylan Inc e Biocon Research Limited. Alcuni autori hanno dichiarato di aver ricevuto finanziamenti da aziende farmaceutiche.

**Riferimento bibliografico:**

Hope S et al. Effect of a Proposed Trastuzumab Biosimilar Compared With Trastuzumab on Overall Response Rate in Patients With ERBB2 (HER2)-Positive Metastatic Breast Cancer A Randomized Clinical Trial. *Rugo, JAMA*. 2017;317(1):37-47.

**Note:**

\* I criteri RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) sono utilizzati per la valutazione della risposta negli studi clinici sui tumori solidi. In base alla presenza e alle dimensioni di eventuali lesioni, la valutazione per essere del tipo:

- *Risposta completa (CR):* scomparsa di tutte le lesioni target, qualsiasi linfonodo patologico (target o non target) deve avere il diametro minore che si è ridotto a una lunghezza < 10 mm.
- *Risposta parziale (PR):* almeno una diminuzione del 30% nella somma dei diametri delle lesioni target, prendendo come riferimento la somma dei diametri alla valutazione basale.
- *Malattia stabile (SD):* riduzione o aumento nella somma dei diametri insufficiente per definirsi PR o PD.
- *Progressione di malattia (PD):* almeno un aumento del 20% nella somma dei diametri delle lesioni target, prendendo come riferimento la maggior riduzione ottenuta durante il trattamento o la valutazione basale, se questa è la somma minore.

**Identificazione e gestione dei sintomi associati alla terapia con statine nella pratica clinica: estensione di una survey a 12 Paesi***A cura della Dott.ssa Cristina Scavone*

Le statine rappresentano la terapia di prima scelta per il trattamento di elevati livelli di colesterolo LDL, importante e modificabile fattore di rischio per patologie cardiovascolari. Nel corso di studi osservazionali è stato riscontrato che circa il 10% dei pazienti presenta un evento avverso da statina (statin-associated symptoms – SAS). Le più comuni SAS sono quelle correlate a patologie del sistema muscolo-scheletrico (SAMS), seguite da SAS di natura epatica, gastrointestinale o a carico del sistema nervoso centrale. In alcuni casi, la comparsa di SAS può richiedere la riduzione del dosaggio della statina o talora la sospensione definitiva, il che comporta per i pazienti un aumentato rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare. Numerose linee guida nazionali e internazionali sono state sviluppate negli ultimi anni al fine di aiutare il clinico ad individuare e gestire le SAS nella pratica clinica; ciononostante ad oggi permangono dubbi a tal proposito. Al fine di delineare come le SAS vengono riconosciute e gestite nella pratica clinica, è stata condotta nel 2014 una survey cross-sectional tra clinici afferenti a 13 Paesi.

Al fine di approfondire le conoscenze circa la gestione nella normale pratica clinica delle SAS, nel biennio 2015–2016 la medesima survey è stata ampliata a 12 ulteriori Paesi.

La *survey* è stata condotta tra clinici specializzati nel trattamento di pazienti con ipercolesterolemia (cardiologi, endocrinologi e medici di medicina generale) in Austria, Belgio, Colombia, Croazia, Repubblica Ceca, Danimarca, Portogallo, Svizzera, Russia, Arabia Saudita, Turchia ed Emirati Arabi Uniti. Sono stati inclusi tutti gli specialisti o medici di medicina generale che avessero trattato, nel corso dei 12 mesi precedenti, rispettivamente, almeno 75 e 50 pazienti affetti da ipercolesterolemia. Ai clinici è stato chiesto di rispondere a specifiche domande relative alla loro personale esperienza nella pratica clinica routinaria; tutte le risposte sono state anonimizzate. Complessivamente, 690 clinici hanno completato la *survey*. Complessivamente, il 12% dei pazienti trattati ha manifestato una SAS e, di questi, il 23% è risultato intollerante al dosaggio terapeutico raccomandato della statina. Fatta eccezione per la Russia, dove le SAS più comuni sono risultate quelle di natura epatica, in tutti gli altri paesi le SAS più frequenti sono risultate le SAMS. Complessivamente, circa il 15% dei pazienti ha presentato elevati livelli di creatinichinasi, il 13% sintomi gastrointestinali e alopecia e il 4% sintomi a carico del sistema nervoso centrale. Ai clinici è stato chiesto di identificare i criteri minimi attuati al fine di stabilire la presenza di SAMS; fra questi, vi erano: effetti della sospensione della terapia o della riduzione del dosaggio della statina su segni e sintomi, incluso il *rechallenge*; modifiche della terapia a base di statina (cambio della statina o dello schema posologico); livelli di creatinichinasi dopo sospensione o riduzione del dosaggio; fattori concomitanti. In accordo ai risultati, il 71% dei clinici ha riportato il *rechallenge* come criterio minimo al fine di stabilire la presenza di SAMS, il 74% ha riportato di aver cambiato la statina, l'86% ha valutato le concentrazioni di creatinichinasi dopo sospensione o modifica del dosaggio e, infine, il 57% ha considerato le possibili cause concomitanti. Ai clinici è stato, infine, chiesto come avessero trattato i pazienti ad alto rischio cardiovascolare. In accordo alle risposte fornite, il 53% ha continuato a prescrivere la statina al più basso dosaggio raccomandato, il 65% ha prescritto una ulteriore terapia ipolipemizzante diversa dalla statina (soprattutto ezetimibe e fibrati, seppure con differenze da Paese a Paese), il 12% ha sospeso del tutto la terapia con statina senza prescrivere altre terapie ipolipemizzanti e il 35% ha prescritto vitamina D.

Il presente studio ha mostrato che: le SAMS sono gli eventi avversi più comunemente associati alla terapia con statine (fatta eccezione per la Russia, dove si registra un maggior numero di SAS di natura epatica); non vi sono differenze regionali sostanziali nei criteri adottati dai clinici al fine di valutare la comparsa di una SAS né nella scelta della terapia ipolipemizzante dopo comparsa di SAS.

Le differenze riscontrate tra i Paesi nella frequenza di comparsa di SAS possono avere molteplici cause. In Russia, ad esempio, circa il 90% dei clinici ha riportato di monitorare le



concentrazioni di transaminasi in tutti i pazienti nuovi assuntori di statine; ciò motiva il maggior numero di SAS di natura epatica riscontrate in questo Paese. Per quel che concerne, invece, le differenze nella scelta della terapia ipolipemizzante (i fibrati, ad esempio, sono stati maggiormente prescritti in due Paesi del Medio Oriente), queste potrebbero essere correlate sia ad una diversa prevalenza della dislipidemia mista, sia a differenti condizioni di vendita e rimborso dei farmaci.

Nonostante le numerose linee guida emanate a livello nazionale e internazionale sul tema, la gestione delle SAS nella pratica clinica, anche in considerazione della presenza di alternative terapeutiche di pari efficacia alle statine, necessita ancora di essere implementata. È, pertanto, necessario che i clinici utilizzino rigidi criteri per la valutazione delle SAS, come il *rechallenge* e le modifiche dello schema posologico, al fine di garantire il più appropriato uso delle statine in pazienti ad alto rischio cardiovascolare.

**Riferimento bibliografico:** Rosenson RS, Gandra SR, McKendrick J, Dent R, Wieffer H, Cheng LI, Catapano AL, Oh P, Kees Hovingh G, Stroes ES. Identification and Management of Statin-Associated Symptoms in Clinical Practice: Extension of a Clinician Survey to 12 Further Countries. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2017 Apr;31(2):187-195.

**Parole chiave:** pratica clinica, ipercolesterolemia, ridotta tolleranza alle statine, sintomi muscolari associati alle statine, sintomi associati alle statine.

**Conflitti di interesse:** la survey è stata supportata da Amgen Inc. SRG, LC e RD erano dipendenti e stockholder di Amgen Inc. quando lo studio è stato condotto. JM e HW sono dipendenti di PRMA Consulting. RR ha ricevuto fondi di ricerca da Amgen, Astra Zeneca, Medicines Company, Regeneron e Sanofi Aventis ed è stato consultant/advisory board member presso Akcea, Amgen, Astra Zeneca, CVS Caremark, Eli Lilly, Regeneron e Sanofi Aventis ed ha ricevuto fondi da Kowa e UpToDate, Inc. GKH ha ricevuto fondi da Amgen, Aegerion, Pfizer, Astra Zeneca, Sanofi, Regeneron, Kowa, Ionis pharmaceuticals, Synageva e Cerenis. AC ha ricevuto fondi da SigmaTau, Manarini, Kowa, Recordati, Eli Lilly, Pfizer, Sanofi, Mediolanum, Merck, Aegerion, Amgen, Astra Zeneca, Genzyme e Bayer. ES ha ricevuto fondi da Amgen, Sanofi e Pfizer; è stato consultant per Amgen, Sanofi, Merck, Novartis, Cerenuis e Isis. PO è stato advisory board member per Amgen.

### Evidenze sull'utilizzo del tiotropio bromuro nell'asma: dal razionale al trattamento terapeutico dei pazienti

A cura della Dott.ssa Concetta Rafaniello

L'asma è una patologia infiammatoria cronica delle vie respiratorie che colpisce 235 milioni di pazienti in tutto il mondo, caratterizzata da una complessa patofisiologia e causata da diversi fattori eziologici che contribuiscono alla eterogeneità della sua manifestazione clinica e della gravità. Sebbene tale patologia colpisce sia i bambini che gli anziani, questi ultimi rappresentano in particolare una popolazione fragile che spesso, a causa delle possibili comorbidità presenti, richiede un approccio terapeutico più articolato e multidisciplinare. Tuttavia, va considerato che in tutti i pazienti affetti da asma l'incremento dello stato infiammatorio bronchiale dovuto a stress meccanici, fisici e infettivi, induce un peggioramento dei sintomi respiratori con esacerbazioni della malattia. Negli ultimi anni sono stati molti gli sforzi attuati per ottimizzare la gestione di tale patologia, anche grazie alla disponibilità di nuove opzioni di trattamento. Ciononostante, una rilevante percentuale dei pazienti con asma (in alcuni casi si arriva anche al 50%) non riesce ad ottenere un controllo ottimale della sintomatologia, manifestando spesso esacerbazioni acute che richiedono l'ospedalizzazione. Pertanto, lo scarso controllo della patologia influisce notevolmente sulla qualità di vita di questi pazienti ed inoltre rappresenta un significativo onere economico per il sistema sanitario. In tale contesto, la necessità di nuovi approcci terapeutici ha portato a riconsiderare i farmaci anticolinergici come opzione per il trattamento dell'asma. Attualmente, l'unico farmaco anticolinergico introdotto dalle principali linee guida internazionali negli algoritmi della terapia cronica dell'asma è stato il tiotropio bromuro, risultato efficace sia nei pazienti adulti che in quelli più giovani. La sua efficacia terapeutica sembra essere correlata non solo alla sua capacità di ridurre il tono colinergico a livello delle vie respiratorie, ma anche agli effetti

antinfiammatori e modulatori delle strutture coinvolte nella complessa patofisiologia molecolare e cellulare dell'asma.

Pertanto, scopo di tale review è mettere in evidenza le caratteristiche farmacologiche e non-broncodilatanti del tiotropio bromuro e presentare i dati delle sperimentazioni cliniche condotte ad oggi al fine di valutare il "place-in-therapy" di tale molecola nelle strategie terapeutiche per il controllo dell'asma.

Il razionale su cui si basa l'utilizzo degli antagonisti colinergici nell'asma appare robusto. È infatti noto che le vie respiratorie risultano innervate principalmente dal sistema parasimpatico, il cui principale neurotrasmettitore è l'acetilcolina (ACh), che, attraverso l'interazione con due tipi recettoriali, nicotinici e muscarinici, agisce sia sulle giunzioni gangliari che neuro-effettrici. In particolare, la broncocostrizione risulta principalmente regolata dai recettori muscarinici (MR). I recettori M<sub>2</sub> e M<sub>3</sub> risultano i sottotipi recettoriali maggiormente espressi nelle vie respiratorie, presenti prevalentemente sulle cellule muscolari lisce, dove inducono la contrazione ACh-indotta. I recettori M<sub>3</sub>, inoltre, sono presenti anche sui vasi sanguigni delle vie respiratorie e a livello delle ghiandole sub-mucose, dove risultano responsabili della secrezione di muco. Sebbene non sia ancora chiaro se l'aumento del tono parasimpatico è dovuto allo stato infiammatorio che caratterizza l'asma o rappresenta di per sé un meccanismo patofisiologico, è noto che nell'asma si verifica un aumentato tono colinergico, correlato ad un'aumentata o ridotta attività degli enzimi colina acetil-transferasi (AChT) e colina esterasi rispettivamente coinvolti sintesi o degradazione dell'ACh. Tale incremento causa iper-reattività bronchiale e broncocostrizione riflessa, che a sua volta contribuisce al restringimento delle vie respiratorie, responsabile dei sintomi respiratori dell'asma e delle eventuali esacerbazioni. È inoltre noto che, parallelamente alla produzione ACh mediata dal nervo vago, anche il sistema non-neuronale colinergico riveste un importante ruolo regolatore nell'omeostasi delle cellule delle vie respiratorie, influenzando il tono broncomotore, insieme al sistema vagale parasimpatico, sia in condizioni basali sia nello stato di malattia. Numerose evidenze infatti suggeriscono che, a livello delle vie respiratorie, l'ACh non-neuronale può influenzare diversi percorsi di trasduzione quali proteine G, fosfolipasi C e canali ionici. Pertanto, anche il sistema colinergico non-neuronale rappresenta un possibile target farmacologico. Fino al 2015, gli agonisti β<sub>2</sub> a lunga durata d'azione (LABA) rappresentavano l'unico trattamento inalatorio broncodilatatore utile per ottenere il controllo duraturo dell'asma, così come indicato dalle linee guida internazionali, le quali raccomandavano inoltre un approccio graduale nelle terapie d'associazione con LABA e corticosteroidi inalatori (ICS). Negli ultimi dieci anni il modello adottato per il controllo dell'asma si è evoluto, in quanto ormai è evidente che qualsiasi strategia terapeutica scelta, oltre a dover garantire un controllo duraturo della patologia, deve allo stesso tempo assicurare anche la minimizzazione di eventi avversi, la prevenzione di una ridotta funzionalità e crescita polmonare nei bambini e, soprattutto, la prevenzione di esacerbazioni ricorrenti che richiedano l'ospedalizzazione del paziente. Inoltre, secondo le linee guida internazionali, il pieno controllo della patologia include un utilizzo dei farmaci < due volte/settimana, l'assenza di limitazioni nelle attività quotidiane, la normale funzionalità polmonare e l'assenza di sintomi notturni. Nonostante tale approccio e i numerosi interventi farmacologici e clinici attualmente disponibili, emerge spesso una percezione distorta del controllo dell'asma da parte dei pazienti. In un recente studio europeo multicentrico su più di 8.000 pazienti, è emerso un controllo sub-ottimale dell'asma nel 56,2% dei soggetti; da un altro, di coorte, è stato evidenziato che dell'intera popolazione in studio, in trattamento combinato con LABA/ICS, il 29% non raggiungeva un buon controllo della patologia. Gravi esacerbazioni, spesso innescate da infezioni virali, possono verificarsi anche nei pazienti con asma lieve il cui controllo appare più facile da ottenere. Sebbene la scarsa aderenza alla terapia inalatoria e la mancata consapevolezza del paziente della gravità della malattia siano ampiamente riconosciuti quali fattori di rischio nel controllo dell'asma, meccanismi alternativi a questi possono in parte giustificare tale fenomeno. Nello studio SMART (*Symbicort Maintenance and Reliever Therapy*) è stato dimostrato che l'uso cronico di LABA risulta correlato ad un piccolo ma significativo incremento del rischio di morte correlato ad asma, specialmente nella popolazione afro-americana. Tale dato ha richiamato l'attenzione della Food and Drug Administration (FDA) sulla possibilità di riconsiderare il ruolo dei LABA nella terapia anti-asmatica, soprattutto nei bambini trattati con

la combinazione LABA/ICS a dosi fisse (FDC). È stato infatti evidenziato che il controllo dell'asma, le sue esacerbazioni e lo stato infiammatorio possono peggiorare in seguito all'associazione di LABA con ICS. È stato ipotizzato che l'utilizzo a lungo termine di LABA in monoterapia, non associato a ICSs, sia correlato nell'asma ad una *down-regulation* dei recettori  $\beta_2$  e conseguente tachifilassi, con perdita della bronco-protezione e riduzione della responsività alla terapia con salbutamolo. Studi sia in vitro che in vivo hanno mostrato che l'efficacia e la potenza degli agonisti  $\beta_2$  risultano gradualmente ridotte in presenza di concentrazioni crescenti di stimoli contrattili, inclusi agonisti muscarinici e istamina. Tenuto conto della *down-regulation* e del disaccoppiamento dei recettori  $\beta_2$  pre-giunzionali correlati alla somministrazione a lungo termine di LABA e del conseguente aumento del tono colinergico, la somministrazione di LAMA risulta fondamentale per controbilanciare tali effetti ed eludere la *down-regulation* LABA-indotta. L'associazione LABA/LAMA, inoltre, è risultata vantaggiosa per l'interazione tra RM e i  $\beta_2$  nelle vie respiratorie. È stato infatti dimostrato che il formoterolo induce un fenomeno di *up-regulation* dei recettori  $M_3$ . L'aumentato rilascio di ACh secondario al disaccoppiamento dei recettori  $\beta_2$  durante una prolungata esposizione con LABA potrebbe essere prevenuta dalla somministrazione di LAMA, che può inoltre prevenire la sottosensibilità LABA-indotta. Tali influenze tra i recettori adrenergici e colinergici potrebbero giustificare l'azione sinergica della somministrazione concomitante di LAMA/LABA/ICS, in cui i LAMA fungono da protettori contro gli effetti avversi molecolari secondari all'esposizione a lungo termine con LABA. Il tiotropio bromuro, derivato sintetico dell'ipratropio bromuro, è un agente anticolinergico ammono-quaternario, sviluppato negli anni '90. Diversi studi in vitro e in vivo hanno dimostrato un elevato livello di selettività funzionale per RM ed una lunga durata d'azione, circa 10 volte più potente di ipratropio. Studi cinetici hanno dimostrato che il tiotropio ha una elevata selettività per  $M_1$  e  $M_3$  e che si dissocia da questi 100 volte più lentamente dell'ipratropio (14,6 h vs 0,11 h; 34,7 h vs 0,26 h). Al tempo stesso il tiotropio ha dimostrato una velocità di dissociazione da  $M_2$  10 volte maggiore rispetto a  $M_3$ , dimostrandosi quindi un antagonista funzionale selettivo del recettore  $M_3$ . Il tiotropio, scarsamente assorbito dal tratto gastrointestinale, è caratterizzato da una biodisponibilità sistemica molto bassa e un'emivita di 5-6 giorni dose-dipendente. Studi funzionali in vitro hanno dimostrato che, sebbene con un *onset* d'azione più lenta rispetto all'ipratropio, l'*offset* del tiotropio risulta molto più lungo rispetto all'atropina. Questi risultati giustificano l'effetto inibitorio prolungato del tiotropio emerso negli studi farmacologici in vivo. Diversi studi, come quello condotto da Terzano e coll., hanno confermato che in pazienti asmatici trattati con tiotropio alle dosi da 10 a 80  $\mu\text{g}$ , si osserva un effetto protettivo prolungato contro gli effetti metacolina-indotti. L'analisi dei dati aggregati di RCTs di fase II e III condotti su pazienti asmatici trattati con tiotropio attraverso il sistema di erogazione Respimat<sup>®</sup>, ha mostrato che il tiotropio è rapidamente assorbito, con concentrazioni plasmatiche massime raggiunte nei 5 minuti post-inalazione. Inoltre, l'esposizione sistemica non sembra essere influenzata dall'età, stato allergico, razza, provenienza geografica né da storia di abitudine al fumo. Nei numerosi studi clinici randomizzati, il tiotropio ha mostrato un eccellente e sostenuto effetto broncodilatatore in pazienti affetti da BPCO, con dimostrata efficacia nella riduzione dei volumi statico e dinamico, nella riduzione dell'incidenza di esacerbazioni, nel miglioramento della qualità della vita e sintomi ed inoltre un buon profilo di sicurezza. Approvato per il trattamento a lungo termine della BPCO dal 2002, solo nel 2014, in seguito a estesi studi di efficacia e sicurezza nell'asma, l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha esteso l'indicazione di Respimat<sup>®</sup> alla dose di 2,5  $\mu\text{g}$  OD nei pazienti asmatici. Anche la FDA ha confermato la stessa indicazione nel mese di settembre 2015, estesa ai pazienti  $\geq 6$  anni dal 16 febbraio 2017. La risposta immunopatologica nell'asma coinvolge diversi *pathways* e cellule infiammatorie, principalmente eosinofili, linfociti T e macrofagi, che hanno ruoli e distribuzione diversi nell'asma allergica e non. La risposta infiammatoria non si limita alla migrazione delle cellule infiammatorie nell'epitelio delle vie respiratorie, ma è anche caratterizzata dalla modulazione e dall'attività della barriera epiteliale stessa, con il coinvolgimento di fibroblasti e cellule muscolari lisce. Poiché la maggior parte delle cellule coinvolte esprimono recettori muscarinici, il ruolo del sistema colinergico neuronale e non-neuronale, e quindi della somministrazione di LAMA, può andare molto oltre la modulazione del tono broncomotore, incrementando gli effetti antinfiammatori e broncodilatatori dei LABA. Infatti, studi sia in vivo che in vitro hanno dimostrato che tiotropio è capace di ridurre l'infiammazione mediata da leucotriene B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>), la cui formazione risulta mediata anche dall'ACh. Tuttavia, sebbene l'infiammazione

leucotriene-E4 (LTE4) indotta rappresenta un utile *biomarker* sia per il controllo dell'asma che per il suo trattamento, d oggi, non sono stati condotti studi finalizzati a valutare il potenziale ruolo del tiotropio nella modulazione dell'infiammazione indotta da LTE4 nell'asma. Recenti evidenze in vivo hanno inoltre dimostrato un'azione sinergica tra olodaterolo (agonista  $\beta_2$  selettivo) e tiotropio quando somministrati insieme; infatti, tiotropio supporta e migliora la protezione contro l'iper-reattività allergeni-indotta, inibendo pienamente l'inizio e la fine della reazione asmatica; quest'ultimo meccanismo sembra essere spiegato dal fatto che tiotropio sia in grado di sostenere l'aumento dei livelli di c-AMP indotto da olodaterolo a livello dei fibroblasti, cooperando, quindi, alla riduzione della risposta infiammatoria. L'infiammazione cronica nell'asma determina anche un rimodellamento patologico strutturale delle vie respiratorie e l'addensamento delle cellule muscolari lisce nelle vie respiratorie e la deposizione di matrice extracellulare risulta mediato dai recettori  $M_3$ . In modelli animali con asma, il tiotropio ha mostrato anche effetti anti-rimodellamento e anti-ipertrofia delle cellule muscolari lisce, con una significativa riduzione dell'ispessimento muscolare liscio e della deposizione di collagene peribronchiale, con una riduzione delle citochine mediate da Th2, quali IL-4, IL-5, IL-13 e TGF- $\beta$ . In vivo, l'associazione di tiotropio e budesonide o ciclesonide ha mostrato effetti inibitori sull'infiammazione allergene-indotta e sul rimodellamento, sebbene non in condizioni acute. Il tiotropio, inoltre, ha mostrato avere effetti sulla produzione di muco, la cui aumentata produzione risulta associata ad una minore qualità di vita ed ad un minore controllo della patologia e delle sue esacerbazioni, soprattutto tra i fumatori. Tuttavia, il tiotropio non sembra alterare le proprietà reologiche del muco. Per quanto concerne invece gli effetti sul riflesso della tosse, che risulta ridotto dalla somministrazione di tiotropio, le evidenze a sostegno risultano limitate soprattutto a modelli animali. Sono stati inoltre condotti diversi studi al fine di identificare i dosaggi più adeguati nelle varie fasce d'età. Da questi è emerso che mentre nei bambini (6-11 anni), il tiotropio mostra effetti dose-indipendenti, in quanto i tre dosaggi sperimentati (1.25 $\mu$ g, 2.5 $\mu$ g e 5 $\mu$ g) sono risultati similmente efficaci nell'indurre un significativo miglioramento della funzionalità polmonare in termini di volume espiratorio forzato 1 (FEV1), negli adolescenti (12-17 anni) è stato trovato un significativo miglioramento rispetto al placebo solo per il dosaggio più elevato. Anche negli adulti, 5 $\mu$ g di tiotropio sono risultati superiore rispetto al placebo in termini di efficacia per gli esiti di funzionalità polmonare, ma non inferiore rispetto a quelli di tiotropio 10  $\mu$ g. La dose più elevata di tiotropio, tuttavia, è stata associata ad un tasso più elevato di insorgenza di secchezza delle fauci. Dagli studi condotti da Beeh e coll. e da Timmer e coll. non è emersa alcuna differenza in termini di AUC-FEV<sub>1</sub> (0-24) per tiotropium 5  $\mu$ g OD e 2,5  $\mu$ g TD, mostrando dunque un miglioramento significativo per entrambi i regimi di dosaggio rispetto al placebo. Relativamente alla tollerabilità del tiotropio, la sicurezza a lungo termine è stata valutata in uno studio clinico randomizzato condotto per 52 settimane in pazienti giapponesi con sintomatologia asmatica randomizzati al trattamento con tiotropio 5  $\mu$ g, 2,5  $\mu$ g e placebo come terapia aggiuntiva alla terapia combinata ICS/LABA. Secondo tale studio, i più comuni eventi avversi riportati sono stati nasofaringite (48,2%, 44,7%, 42,1%), asma (28,9%, 29,8%, 38,6%), diminuito flusso di picco espiratorio (PEF) (15,8%, 7,9%, 21,1%), bronchite (9,6%, 13,2%, 7,0%), faringite (7,9%, 13,2%, 3,5%) e gastroenterite (10,5%, 3,5%, 5,3%) rispettivamente per tiotropio ai dosaggi 5  $\mu$ g e 2,5  $\mu$ g e il placebo. Tuttavia, va sottolineato che nella maggior parte degli studi di fase II e III che hanno valutato il trattamento con tiotropio nell'asma, i pazienti con glaucoma a angolo stretto e ipertrofia prostatica sintomatica sono stati esclusi; considerando l'importanza di tali comorbidità nell'asma ad insorgenza tardiva, risulta che la somministrazione di tiotropio non è stata correlata ad una maggiore frequenza di eventi avversi a carico dell'occhio e dell'apparato genitourinario. Infine, l'efficacia e la sicurezza del tiotropio somministrato tramite Respimat<sup>®</sup> è stato studiato su larga scala in un programma di sperimentazione clinica (UniTinA-astma<sup>®</sup>) e in molti studi indipendenti, in cui sono stati inclusi bambini, adolescenti e pazienti adulti. In particolare, l'efficacia e la sicurezza del tiotropio in bambini e adolescenti asmatici sono state valutate da 4 studi clinici randomizzati in doppio cieco controllati con placebo di fase III. I risultati di tali studi evidenziano che il picco del FEV1 (0-3 h), *outcome* primario per 3 di questi studi, è stato significativamente migliorato dalla terapia addizionale con tiotropio ai dosaggi di 5 e 18 $\mu$ g, inducendo un miglioramento significativo della funzionalità polmonare rispetto alla sola terapia di mantenimento. Va inoltre sottolineato che, mentre dallo studio condotto da Szeffler SJ e coll. sono emersi miglioramenti degli *outcomes* primari e secondari solo al dosaggio di 5 $\mu$ g, quello di Hamelmann e coll.,

caratterizzato da un follow-up più lungo rispetto agli altri (48 settimane vs 12 settimane), ha messo in evidenza un significativo miglioramento di tutti gli *outcomes* funzionali rispetto al placebo per tutte le dosi di tiotropio utilizzate (5 e 2.5µg), sebbene il maggiore vantaggio complessivo è stato trovato per tiotropio 5 µg. Anche per gli adulti, gli ampi studi riportati in letteratura hanno dimostrato l'efficacia del tiotropio come terapia addizionale sia a ICS a dosaggio medio-alto che alla terapia di mantenimento ICS/LABA in termini di funzionalità polmonare, rischio di esacerbazione e peggioramento della malattia, obiettivi raggiunti con un profilo di sicurezza simile rispetto a LABA di confronto e al placebo. I risultati di tali RCTs risultano confermati anche in un contesto di *real-life* da due recenti studi retrospettivi. Infatti, un'analisi di 64 pazienti con scarso controllo della malattia, malgrado il trattamento con ICS/LABA ad alte dosi, ha mostrato che l'introduzione di tiotropio come terapia addizionale ha migliorato il controllo dell'asma nel 42,2% dei casi, diminuendo il numero di accesso al pronto soccorso e di ospedalizzazioni nel 46,9% e 50,0% dei casi, rispettivamente. Tali risultati risultano confermati anche da un più ampio studio retrospettivo condotto nel Regno Unito (N=2.042 pazienti ambulatoriali) in cui è stato confrontato il numero di esacerbazioni (visite d'emergenza, ricoveri e corticosteroidi orali) e di eventi acuti di asma (uso antibiotico per infezioni delle vie respiratorie inferiori) nell'anno precedente e nell'anno successivo alla prescrizione di tiotropio. Dall'analisi di tali dati è emersa una significativa diminuzione complessiva delle esacerbazioni e degli eventi acuti di asma del 10% e dell'11% dei pazienti.

Ad oggi diverse sono le evidenze disponibili sull'uso di tiotropio anche nei pazienti con scarso controllo dell'asma. Gli ampi RCTs condotti su pazienti con asma di grado moderato-grave hanno dimostrato la sua efficacia, come terapia aggiuntiva, nel migliorare la funzionalità polmonare, ridurre il rischio di esacerbazione e rallentare il peggioramento della malattia. Il tiotropio inoltre, è risultato non inferiore rispetto ai LABA nell'associazione con ICS nelle terapie di mantenimento. Tenuto conto degli effetti secondari e sinergici forniti dal cross-talk tra i recettori β2 e quelli muscarinici, il tiotropio può rappresentare una valida alternativa nella gestione terapeutica dell'asma non controllata. Il profilo di sicurezza e l'ampio spettro di efficacia dimostrato nei diversi fenotipi di malattia suggerisce il suo impiego anche nella popolazione pediatrica. Sono, tuttavia, necessari ulteriori studi clinici per indagare gli effetti antiinfiammatori del tiotropio, il suo impatto sui volumi polmonari e sulle resistenze respiratorie e quindi il suo ruolo nella storia naturale della patologia.

**Conflitto di interesse:** alcuni degli autori (P.S., F.B. e M.M.) dichiarano di avere dei conflitti di interesse.

**Parole chiave:** rimodellamento delle vie respiratorie, anticolinergico, asma, esacerbazione, flusso espiratorio forzato, infiammazione, recettore muscarinico, scarso controllo, tiotropio

**Riferimento bibliografico:** Radovanovic D, Santus P, Blasi F, Mantero M. The evidence on tiotropium bromide in asthma: from the rationale to the bedside. *Multidiscip Respir Med.* 2017 May 4;12:12. doi: 10.1186/s40248-017-0094-3.

### **Efficacia e sicurezza del fingolimod in pazienti *real-world* affetti da sclerosi multipla recidivante-remittente: uno studio osservazionale**

A cura del Dott. Fausto Chiazza

Il fingolimod è un modulatore del recettore per la sfingosina-1 fosfato che inibisce l'infiltrazione di linfociti dai linfonodi al sistema nervoso centrale.

Il fingolimod è stato approvato nel 2010 dalla FDA e nel 2011 dall'EMA per ridurre la frequenza delle ricadute cliniche e ritardare la progressione della disabilità nei pazienti con diagnosi di sclerosi multipla remittente (*relapsing-remitting multiple sclerosis*, RRMS).

L'efficacia del Fingolimod è stata dimostrata principalmente in due studi clinici, FREEDOM e TRANSFORMS. Tuttavia, a causa delle limitazioni dei *trial* clinici, gli studi osservazionali sono importanti per convalidare i risultati del test clinici in un contesto reale.

Siccome il fingolimod è un trattamento relativamente nuovo per la sclerosi multipla, la maggior parte degli studi osservazionali che sono stati pubblicati finora, ha incluso solo un numero limitato di pazienti e / o ha seguito la coorte di pazienti per un periodo di tempo breve. Pertanto, sono necessari studi osservazionali che comprendono un maggior numero di pazienti e *follow-up* più lunghi.

Lo scopo di questo studio è di valutare l'efficacia e la sicurezza del fingolimod nella pratica clinica dell'ospedale Universitario Virgen de Macarena a Siviglia, Spagna sud-occidentale.

Questo è stato uno studio retrospettivo su pazienti adulti diagnosticati con sclerosi multipla (MS) e che erano stati trattati con fingolimod 0,5 mg/giorno fino a marzo 2015, all'ospedale Universitario Virgen de Macarena (Siviglia, Spagna). Sono state rilevate le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti all'inizio del trattamento con fingolimod, mentre i dati di efficacia e sicurezza sono stati raccolti durante il trattamento. Il numero di ricadute è stato invece confrontato con i 24 mesi prima dell'inizio del trattamento.

La progressione della disabilità è stata definita come un incremento di almeno 1,5 punti da un punteggio EDSS (Expanded Disability Status Scale) di 0, un incremento di almeno 1 punto da un punteggio EDSS compreso tra 1 e 5 o almeno 0,5 punti da un punteggio EDSS maggiore o pari a 5,5.

Il tasso di recidiva annuale (ARR) è stato valutato nei 24 mesi precedenti al trattamento con fingolimod e durante i primi 24 mesi di trattamento con fingolimod. Il numero di lesioni T1 (Gd+) e le lesioni nuove/peggiorate sono state raccolte con risonanza magnetica annualmente. Un totale di 249 pazienti con MS aveva ricevuto almeno una dose di fingolimod e di questi 211 pazienti registravano RRMS e 38 pazienti soffrivano di MS secondaria progressiva (SPMS).

La maggior parte dei pazienti erano donne (71%), con un'età media di 37,0 anni. Al momento della rilevazione dei dati il periodo medio trascorso dalla comparsa della patologia era di 11,5 anni. La durata media del trattamento con fingolimod era di 33,1 mesi. Non esistevano differenze di sesso nelle caratteristiche demografiche e cliniche all'inizio trattamento con fingolimod. Al contrario, sono state riscontrate differenze significative tra i pazienti naïve, i pazienti che avevano ricevuto immunomodulatori e pazienti che avevano ricevuto natalizumab (NTZ) per il trattamento della MS ( $p < 0,0001$ ).

Considerando l'intera coorte di pazienti la media degli ARR è risultata minore durante i primi 24 mesi di trattamento con fingolimod ( $p < 0,0001$ ) con una riduzione del 67% rispetto ai 24 mesi precedenti.

Considerando il confronto con un trattamento precedente, l'analisi ha evidenziato una significativa riduzione della ARR media nei pazienti che avevano ricevuto immunomodulatori (da 1.0 a 0.4, riduzione del 60%) e nei pazienti naïve (da 1.3 a 0.2, riduzione dell'85%) ( $p < 0,0001$  in entrambi i casi), confrontando i 24 mesi prima del trattamento con fingolimod rispetto ai 24 mesi di trattamento con fingolimod. Al contrario, nei pazienti che avevano ricevuto natalizumab, l'ARR media è rimasta simile durante il trattamento con fingolimod (da 0,2 a 0,3;  $p = 0,1752$ ).

È stata riscontrata una significativa riduzione degli ARR anche stratificando la popolazione per età di inizio del trattamento, genere, punteggio EDSS basale, lesioni Gd+ basali, e ARR precedente.

Un totale di 177 di 211 pazienti (84%) ha avuto un punteggio EDSS durante il trattamento con fingolimod con conferma dopo 3 mesi. Un totale di 40 (23%) pazienti hanno accusato almeno una progressione confermata di disabilità durante il trattamento con fingolimod. La probabilità cumulativa della progressione della disabilità confermata è stata del 6,9% al mese 12, del 19,5% al mese 24 e del 27,1% al mese 36.

Le informazioni riguardanti le lesioni Gd+ T1 sono state registrate per 160 pazienti su 211 (76%) durante il trattamento con fingolimod, mentre 155 pazienti (73,5%) hanno registrato informazioni sulle nuove lesioni ponderate con T2.

Un totale di 26 (16%) pazienti hanno riportato nuove lesioni Gd+ T1 e 107 pazienti (69%) hanno riportato lesioni nuove/peggiorate ponderate con T2.

Un totale di 119 pazienti ha riportato almeno un effetto collaterale durante il trattamento con fingolimod (classificati soprattutto come di lieve intensità). L'effetto collaterale più comune è stato linfopenia (24% dei pazienti), mentre un incremento delle transaminasi è stato riscontrato nel 3,6% dei soggetti.

47 (18,5%) pazienti hanno interrotto il trattamento con fingolimod. Il tasso di sospensione del trattamento a 24 e 36 mesi era rispettivamente del 15,6% e del 17,9%.

Le ragioni principali per la sospensione sono state: motivi amministrativi (4,4%), gravidanza o desiderio di gravidanza (3,6%), effetti collaterali (3,2%) e mancanza di efficacia (3,2%).

I benefici del trattamento con fingolimod sono indipendenti dal trattamento precedente, dall'età d'inizio della terapia, dal numero di trattamenti precedenti, dal sesso, dalle lesioni basali Gd+ e dall'ARR prima del trattamento con fingolimod. Il fingolimod ha dimostrato di avere un buon profilo di sicurezza e di tollerabilità.

Nel complesso, i vantaggi del mondo reale osservati in questo studio sembrano essere simili a quelli osservati nei precedenti studi clinici.

**Parole chiave:** Fingolimod, Sclerosi multipla, Studio osservazionale

**Conflitti d'interesse:** nessuno

**Riferimenti bibliografici:** Izquierdo G, Damas F, Páramo MD, Ruiz-Peña JL, Navarro G. The real-world effectiveness and safety of fingolimod in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: An observational study. PLoS One. 2017 Apr 28;12(4):e0176174.

### Uso di azitromicina e rischio di aritmia ventricolare

A cura della Dott.ssa Benedetta Ferrara

L'azitromicina è un macrolide che viene utilizzato principalmente per il trattamento delle infezioni batteriche che interessano l'apparato respiratorio ed il tratto urinario. Negli ultimi anni è aumentato l'interesse riguardo al potenziale aritmogenico dell'azitromicina e, nello specifico, diverse evidenze scientifiche riportano casi di aumento dell'intervallo QT, torsioni di punta e tachicardia ventricolare polimorfica in seguito alla somministrazione del farmaco. Malgrado molti studi osservazionali abbiano analizzato la relazione tra l'azitromicina e la morte cardiovascolare, ad oggi un solo studio è stato condotto per valutare l'associazione tra l'azitromicina e aritmie ventricolari.

Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare e quantificare l'associazione tra l'assunzione di azitromicina e comparsa di aritmia ventricolare, analizzando dati ottenuti da una rete di 7 *database* del servizio sanitario nazionale provenienti da 5 paesi europei.

È stato condotto uno studio caso-controllo all'interno di una coorte di pazienti in cura con antibiotico individuati da una rete di 7 *database* del servizio sanitario nazionale distinti per popolazione in 5 paesi europei che avevano partecipato allo studio ARITMO (studio che valuta il potenziale aritmogenico dei farmaci) [Molokhia M et al. Lancet, 2012]. Lo studio ARITMO è stato condotto da gennaio 1997 a dicembre 2010. I *database* in esame afferivano a due centri italiani (di cui uno in Emilia Romagna), due centri olandesi, uno inglese, uno danese e uno tedesco.

Sono stati inclusi pazienti di età  $\leq 85$  anni utilizzatori correnti di antibiotici. L'entrata nella coorte è avvenuta il giorno della prima prescrizione di antibiotico registrata tra i pazienti afferenti al *database* da almeno un anno.

Sono stati esclusi dallo studio: pazienti  $> 85$  anni di età; pazienti affetti da tumore maligno per evitare di includere precedenti lunghi ricoveri ospedalieri; pazienti registrati per un'ammissione a ricovero ospedaliero.

I pazienti in esame sono stati seguiti dalla prima prescrizione di antibiotico fino alla comparsa di una delle seguenti circostanze: fine dello studio, manifestazione di aritmia ventricolare, trasferimento fuori dal *database*, diagnosi di tumore maligno, compimento del 85° anno di età, morte.

Come casi sono stati selezionati pazienti che avevano riportato un primo episodio di aritmia ventricolare, mentre sono stati esclusi i pazienti in terapia concomitante con azitromicina ed un

altro antibiotico ed i pazienti che non erano in cura con azitromicina al momento dello studio, recentemente o precedentemente. Per ogni caso sono stati selezionati fino a 100 controlli basandosi su anno di nascita, sesso, data di riferimento e *database*, utilizzando il campionamento a densità di incidenza.

Il periodo di esposizione all'antibiotico è stato calcolato dividendo il numero totale di unità prescritte o dispensate, per il numero di unità somministrate al giorno. E' stata valutata per lo studio l'esposizione: corrente, definita dal periodo che comprendeva la data di riferimento o che si concludeva 7 giorni prima; recente, definita dal periodo che si concludeva tra 7 e 89 giorni prima della data di riferimento; precedente, definita dal periodo che si concludeva tra 90 e 364 giorni prima della data di riferimento.

Sono stati considerati i seguenti fattori di rischio di aritmia ventricolare: età e sesso; malattie cardiovascolari; malattie metaboliche; altre malattie che potessero essere associate ad aumentato rischio di aritmia ventricolare; precedente uso di farmaci anti-aritmici; concomitante utilizzo di trattamenti che potessero indurre ipocalcemia o prolungare l'intervallo QT.

E' stata condotta un'analisi di regressione logistica per valutare l'esposizione corrente, recente o precedente ad azitromicina, considerando l'esposizione ad amoxicillina come comparatore primario. Inoltre sono stati calcolati gli OR per tali esposizioni ad azitromicina, amoxicillina ed altri antibiotici, utilizzando la non-esposizione agli antibiotici come comparatore secondario. Sono stati identificati come confondenti i fattori di rischio noti per l'aritmia ventricolare ed i fattori che si presentavano con una prevalenza >5% tra i controlli.

L'analisi è stata condotta per ogni *database*. Successivamente è stata effettuata una meta-analisi del rischio stimato da ogni *database*, utilizzando il modello *2-stage random-effects* ed includendo solo i *database* con 3 o più casi che assumessero azitromicina in quel momento.

Nella popolazione di partenza sono stati identificati 14040688 pazienti in cura con antibiotico che risultassero conformi ai criteri d'inclusione e tra questi sono stati selezionati 12874 casi che avevano sviluppato aritmia ventricolare. Sono stati presi in esame 30 casi che fossero in cura al momento con azitromicina, combinati a 1344 controlli.

L'età media di casi e controlli era 63 anni e i due terzi delle persone erano di sesso maschile.

In un'analisi primaria non è stato rilevato un grande aumento nel rischio di aritmia ventricolare associato all'esposizione corrente ad azitromicina rispetto all'esposizione ad amoxicillina (*adjusted OR* 0.94, 95% CI 0.50–1.77), mentre il rischio diminuiva nei pazienti che erano stati in cura con azitromicina recentemente o precedentemente (*adjusted OR* 0.58, 95% CI 0.38–0.87, e 0.52, 95% CI 0.37–0.73, rispettivamente). L'assunzione di altri antibiotici risultava essere associata ad un maggiore rischio di sviluppare aritmia ventricolare rispetto alla non-esposizione ad antibiotici (*adjusted OR* 1.83, 95% CI 1.71– 1.97).

L'analisi dei dati *pool* ha riportato un aumentato rischio di aritmia ventricolare nei pazienti al momento in cura con azitromicina rispetto a quelli che non facevano uso di antibiotici (*OR* 2.44, 95% CI 1.61–3.69).

E' stata effettuata un'analisi secondaria escludendo il periodo di 7 giorni prima della data di riferimento ed in questo caso è stato osservato che l'uso corrente di azitromicina ed amoxicillina era associato ad un simile aumentato rischio di aritmia ventricolare (*adjusted OR* 1.9, 95% CI 1.1–3.1, and 1.9, 95% CI 2.5–2.3, rispettivamente).

Lo studio effettuato tramite meta-analisi ha confermato tali dati.

I risultati di questo studio riportano un aumentato rischio di sviluppare aritmia ventricolare associato all'esposizione corrente ad azitromicina, rispetto alla non-esposizione ad antibiotici.

**Parole chiave:** azitromicina, aritmia ventricolare, meta-analisi

**Conflitto di interessi:** Tania Schink ha lavorato in dipartimenti che occasionalmente hanno condotto studi sovvenzionati da industrie farmaceutiche (Bayer, Celgene, GlaxoSmithKline, Mundipharma, Novartis, Purdue Pharma, Sanofi-Aventis, Sanofi Pasteur MSD e STADA). Miriam Sturkenboom è stata a capo di un'unità di ricerca che ha sostenuto contratti di ricerca incondizionati con alcune compagnie farmaceutiche (Eli Lilly, Pfizer, AstraZeneca Novartis, Boehringer, GlaxoSmithKline e Servier), nessuna delle quali sono collegate a questo studio. Mariam Molokhia ha ricevuto dei tributi da Pfizer, Astra-Zeneca e dal Consorzio Internazionale Eventi Reazioni Avverse Gravi per i lavori non collegati a questo studio. Edeltraut Garbe in passato ha frequentato un dipartimento che occasionalmente conduceva studi per le industrie farmaceutiche (Bayer, Celgene, GlaxoSmithKline, Mundipharma, Novartis, Purdue Pharma,



Sanofi-Aventis, Sanofi Pasteur MSD e STADA) ed è stata una consulente per Bayer, Nycomed, Teva, GlaxoSmithKline, Schwabe e Novartis.

**Riferimenti bibliografici:**

Trifirò G, de Ridder M, Sultana J, Oteri A, Rijnbeek P, Pecchioli S, Mazzaglia G, Bezemer I, Garbe E, Schink T, Poluzzi E, Frøslev T, Molokhia M, Diemberger I, Sturkenboom MCJM. *Use of azithromycin and risk of ventricular arrhythmia*. CMAJ. 2017 Apr 18; 189(15):E560-E568.

**Efficacia della terapia aggiuntiva con mepolizumab sulla qualità della vita sanitaria e sui marcatori di controllo dell'asma nell' asma eosinofilo grave (MUSCA): trial randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, multicentrico, di fase 3b**

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

Il miglioramento della qualità della vita sanitaria dei pazienti (HRQOL) è importante, e i dati soggettivi ottenuti dai paziente possono essere utili per individuare i cambiamenti nello stato di salute e nel carico delle malattie, consentendo l'adeguamento del trattamento. Il miglioramento del HRQOL è particolarmente interessante per l'asma eosinofilo grave, caratterizzato da esacerbazioni ricorrenti, da deficit di controllo della malattia, da un accelerato declino della funzionalità polmonare e dalla riduzione della HRQOL. L'obiettivo a lungo termine nella gestione dell'asma è il raggiungimento di un buon controllo dei sintomi e la riduzione di futuri rischi di esacerbazione, limitazioni nelle vie aeree ed eventi avversi.

Il HRQOL in pazienti con asma grave può essere valutato utilizzando il questionario respiratorio di St George (SGRQ), un questionario di 50 elementi sviluppato per i pazienti con limitazione cronica del flusso d'aria. Il SGRQ valuta i sintomi, l'attività fisica e l'effetto della malattia sulla vita del paziente e può quindi fornire una prospettiva più ampia sull'efficacia del trattamento nei pazienti con asma grave rispetto ai questionari più mirati, come ad esempio il Asthma Control Questionnaire (ACQ-5). Il SGRQ assegna un punteggio da 0 a 100, con punteggi superiori indicanti peggiori HRQOL. Una riduzione del punteggio a quattro punti è considerata la differenza minima clinicamente importante (MCID), che definisce la variazione individuale del punteggio di un paziente su un periodo prestabilito che dovrebbe essere interpretato come un bene per il trattamento.

Mepolizumab, un anticorpo monoclonale anti-interleuchina-5 approvato come terapia aggiuntiva per pazienti con grave asma eosinofilo, è risultato efficace nel ridurre l'esacerbazione e la dipendenza dai corticosteroidi orali rispetto al placebo.

Questo studio ha valutato il mepolizumab nei pazienti con asma eosinofila grave esaminando il suo effetto sulla qualità della vita sanitaria (HRQOL).

È stato effettuato un trial randomizzato a doppio cieco, controllato con placebo, multicentrico di fase parallela, fase 3b (MUSCA) in 146 ospedali o centri di ricerca in 19 paesi in tutto il mondo. I partecipanti ammissibili sono stati pazienti di età superiore ai 12 anni con asma eosinofilo grave e una storia di almeno due esacerbazioni richiedenti un trattamento nei 12 mesi precedenti la screening nonostante l'uso regolare di corticosteroidi inalatori ad alta dose e altri farmaci di regolazione.

I criteri di esclusione includevano fumatori o gli ex fumatori con una storia di almeno dieci pacchetti/anno, presenza di patologie cardiovascolari, o altre malattie eosinofile.

I partecipanti sono stati assegnati in modo casuale (1: 1) per paese a ricevere una iniezione sottocutanea di mepolizumab 100 mg o placebo, più standard di cura, ogni 4 settimane per 24 settimane (la dose finale è stata somministrata alla settimana 20). I due trattamenti erano identici in aspetto e somministrati in modo mascherato. L'endpoint primario era la variazione media dal basale nel punteggio totale del questionario SGRQ alla settimana 24 nella popolazione modificata intention-to-treat (ITT modificata, analizzata secondo il loro trattamento assegnato in modo casuale). Gli endpoint secondari (tutti misurati alla 24<sup>a</sup> settimana) sono stati la variazione media dal basale nel FEV<sub>1</sub> pre-broncodilatatore, la percentuale di responder con score SGRQ totale (cioè i pazienti che hanno ottenuto una riduzione ≥ di 4 punti nel punteggio SGRQ rispetto al basale) e la variazione media dal

baseline nel punteggio ACQ-5. Altri endpoint comprendevano: la proporzione di responders ACQ-5 (cioè i pazienti che hanno ottenuto una riduzione  $\geq 0-5$  punti rispetto al basale nel punteggio ACQ-5), i punteggi giornalieri dei sintomi di asma, l'uso del broncodilatatore e il picco del flusso espiratorio al mattino (PEF), il FEV<sub>1</sub> post-broncodilatatore, capacità vitale forzata (FVC) pre-broncodilatatore o post-broncodilatatore ed il flusso di espirazione forzata (FEF)<sub>25-75</sub> pre-broncodilatatore. La sicurezza è stata valutata in tutti i pazienti che hanno ricevuto almeno una dose di farmaco di prova (analizzati in base al trattamento effettivo ricevuto).

I pazienti sono stati reclutati tra il 11 dicembre 2014 e il 20 novembre 2015 e lo studio è stato intrapreso tra il 11 dicembre 2014 e il 10 giugno 2016. Di 830 pazienti sottoposti a screening, 556 sono stati assegnati random al trattamento. Cinque pazienti sono stati esclusi per errori nelle assegnazioni. Pertanto, 551 pazienti sono stati inclusi nella popolazione ITT modificata (274 assegnati a mepolizumab 100 mg, 277 assegnati al placebo), 273 sono stati inclusi nella popolazione per la valutazione della sicurezza di mepolizumab e 278 nella popolazione placebo. Le caratteristiche demografiche e della malattia basale erano ben equilibrate tra i gruppi di trattamento, sebbene vi fosse una percentuale non significativamente maggiore di pazienti femminili nel gruppo placebo rispetto al gruppo mepolizumab. Mepolizumab rispetto al placebo ha mostrato miglioramenti significativi alla 24<sup>a</sup> settimana dal basale nel punteggio totale di SGRQ (variazioni minime dal basale -15,6 vs -7,9, con una differenza nel trattamento di -7,7 da -10,5 a -4,9,  $p < 0,0001$ ). I miglioramenti nel punteggio totale del SGRQ hanno superato la MCID dalla settimana 12 in poi per mepolizumab contro il placebo. Il trattamento con mepolizumab ha inoltre migliorato sensibilmente i punteggi di dominio SGRQ (sintomi, attività e impatto) dal basale alla 24<sup>a</sup> settimana rispetto al placebo. Il numero di responder nel SGRQ totale ( $\geq 4$  punti miglioramento) alla settimana 24 era maggiore nel gruppo mepolizumab rispetto al gruppo placebo. La variazione media dal basale nel punteggio ACQ-5 alla 24<sup>a</sup> settimana è stata maggiore per i pazienti trattati con mepolizumab rispetto al placebo e le differenze tra i gruppi nella variazione del punteggio ACQ-5 rispetto al basale erano evidenti dalla settimana 4 in poi. Inoltre, la percentuale di pazienti che hanno mostrato un miglioramento di 0 o 5 punti dal basale in ACQ-5 alla 24<sup>a</sup> settimana è risultata più elevata per mepolizumab rispetto al placebo.

Le variazioni medie del basale nel FEV<sub>1</sub> pre-broncodilatatore, FVC e FEF<sub>25-75</sub> alla 24<sup>a</sup> settimana sono state più elevate per i pazienti trattati con mepolizumab rispetto al placebo. I valori di FEV<sub>1</sub> pre-broncodilatatori sono migliorati precocemente e i miglioramenti sono stati sostenuti fino alla 24<sup>a</sup> settimana. I cambiamenti medi rispetto al basale del FEV<sub>1</sub> e FVC post-broncodilatatore non sono stati significativamente più alti alla 24<sup>a</sup> settimana con mepolizumab rispetto al placebo. I tassi medi annualizzati di esacerbazioni clinicamente significative e le esacerbazioni che richiedevano una visita in ospedale o il ricovero sono stati significativamente inferiori nel gruppo mepolizumab rispetto al gruppo placebo, con conseguente riduzione annuale del tasso del 58% e del 68% rispettivamente. Il tasso annuo di esacerbazioni che richiedevano l'ammissione all'ospedale non differiva tra i gruppi. 192 (70%) di 273 pazienti che hanno ricevuto il mepolizumab e 207 (74%) di 278 pazienti che hanno ricevuto placebo hanno riportato almeno un evento avverso al trattamento e 31 (11%) e 25 (9%) hanno riportato almeno un evento correlato al trattamento. L'evento avverso più comune è stato l'emicrania (in 45 soggetti [16%] trattati con mepolizumab vs 59 [21%] con placebo) e nasofaringiti (in 31 soggetti [11%] trattati con mepolizumab vs 46 (17%) del gruppo placebo). 15 (5%) e 22 (8%) pazienti hanno riportato un grave evento avverso al trattamento nei gruppi di mepolizumab e placebo, rispettivamente, il più comune dei quali era l'asma in entrambi i gruppi (3 [1%] in mepolizumab vs 9 [3%] in placebo). Non ci sono stati decessi nei 2 gruppi durante lo studio.

Mepolizumab è associato a miglioramenti significativi del HRQOL nei pazienti con grave asma eosinofilo e mostra un profilo di sicurezza simile a quello del placebo.

Gli autori riportano alcuni limiti dello studio: sebbene la differenza di trattamento nel punteggio SGRQ totale e dominio favorissero in modo significativo il mepolizumab rispetto al placebo alla 24<sup>a</sup> settimana, la variazione dalla base di riferimento per il placebo ha anche superato l'MCID per questi punteggi alla settimana 24. Questo risultato potrebbe essere dovuto ai pazienti nel gruppo placebo che ricevono frequenti monitoraggi e aderiscono ai farmaci meglio in condizioni

durante la sperimentazione clinica. Tuttavia, è stata richiesta la documentazione sulla terapia nei mesi precedenti la screening al fine di ridurre variazioni nell'aderenza durante lo studio. Le caratteristiche dei pazienti, inclusa l'esclusione dei fumatori e l'elevato grado di reversibilità in questa popolazione, erano generalmente coerenti con gli studi precedenti, anche se potrebbero limitare la generalizzazione alla popolazione complessiva.

Un'altra limitazione di questo studio era la breve durata del trattamento e della valutazione rispetto agli studi precedenti di mepolizumab. Sebbene risultati utili e significativi si siano verificati entro il periodo di studio di 24 settimane e siano coerenti con osservazioni fatte a 32 settimane, si rendono necessari ulteriori studi real-world per indagare gli effetti a lungo termine del mepolizumab nei pazienti con asma eosinofila grave. Infine, gli autori ritengono di poter fare solo speculazioni sulle ragioni che stanno dietro la differenza nei punteggi SGRQ e ACQ-5. Tuttavia, le ulteriori valutazioni effettuate, come la misurazione dei volumi polmonari statici o dinamici, oltre alle misurazioni delle funzioni polmonari, potrebbero essere effettuate per determinare se i potenziali effetti benefici del mepolizumab sulla malattia delle vie respiratorie di piccole dimensioni contribuiscano anche a migliorare i risultati del SGRQ.

Parole chiave: l'asma eosinofilo grave, mepolizumab, studio randomizzato, e controllato in doppio cieco

Conflitto di interesse: alcuni autori sono consulenti e/o hanno ricevuto grant da cas farmaceutiche

Riferimento bibliografico:

Chupp, GL et al. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir Med* 2017 [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30125-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30125-X).

## **Vedolizumab: verso la terapia personalizzata per pazienti affetti da colite ulcerosa**

*A cura del Prof. Giuseppe Nocentini*

La colite ulcerativa (UC) è una malattia cronica idiopatica infiammatoria la cui patogenesi è basata sulla relazione tra fattori genetici/ambientali e il microbioma. Nel tempo, i sintomi della malattia possono diminuire d'intensità o, più frequentemente, peggiorare. L'identificazione di questi pazienti a rischio rimane il problema principale per la messa a punto di cure personalizzate. L'unico parametro associato ad una UC grave è la durata della malattia.

L'impatto della UC sulla qualità di vita dei pazienti è importante: il 73% dei pazienti riferiscono che la malattia interferisce con le attività piacevoli e i due terzi dei pazienti sostengono che la malattia interferisce col loro lavoro.

Scopo del trattamento è ridurre il peso della malattia e migliorare la qualità di vita dei pazienti. Il controllo dell'infiammazione e la guarigione della mucosa non solo migliora la qualità di vita dei pazienti ma diminuisce il rischio di future ricadute.

I glucocorticoidi hanno avuto il maggior impatto sulla mortalità nella UC. D'altra parte limiti importanti dei glucocorticoidi sono i loro effetti avversi e l'incapacità di favorire una remissione che perduri nel tempo. Un buon numero di pazienti viene ben controllato dal 5-ASA, talvolta in associazione con azatioprina. Anche gli anti-TNF possono mantenere il paziente in remissione. Purtroppo, sia azatioprina che anti-TNF hanno una efficacia limitata e un certo numero di effetti avversi. Anche gli inibitori della calcineurina sono associati ad un gran numero di effetti avversi. Infine, per chi non risponde al trattamento farmacologico rimane l'opzione della colectomia.

Scopo della review è di riassumere i dati relativi al razionale dell'utilizzo del vedolizumab nei pazienti con colite ulcerosa e al suo attuale uso in clinica.

### **Farmacologia del vedolizumab**

Il vedolizumab interferisce negativamente con il reclutamento dei leucociti nell'intestino bloccando l'integrina  $\alpha 4\beta 7$ . Anche se non è chiaro l'eziopatogenesi della UC, è noto che l'accumulo dei linfociti nell'intestino partecipa al mantenimento della risposta infiammatoria.

L'integrina  $\alpha 4\beta 7$  è espressa non solo dai linfociti T e B ma anche alle cellule mieloidi e linfoidi innate e lega la molecola d'adesione MAdCAM-1, espressa quasi esclusivamente dall'endotelio dei vasi che vascolarizzano le placche di Peyer e la lamina propria. Il vedolizumab lega e blocca esclusivamente l'eterodimero  $\alpha 4\beta 7$ , mentre il natalizumab lega e blocca anche l'eterodimero  $\alpha 4\beta 1$  e dunque previene il reclutamento dei leucociti nel cervello, con potenziali effetti avversi gravi.

### **Efficacia clinica e pubblicazione Cochrane**

Lo studio GEMINI 1 ha studiato il ruolo del vedolizumab nella induzione della remissione e ha dimostrato una risposta clinica significativa alla settimana 6 rispetto al placebo (47% vs 25%,  $p < 0,001$ ). Lo stesso studio ha dimostrato che la guarigione della mucosa, valutata secondo lo score endoscopico Mayo, è stata più frequente nei pazienti trattati con vedolizumab (41% vs 25%,  $p < 0,001$ ). Lo stesso studio ha valutato l'efficacia del vedolizumab alla settimana 52, dimostrando una superiorità del vedolizumab rispetto al placebo (42% vs 16%,  $p < 0,001$ ). Anche la frequenza di risposta clinica persistente (sia alla settimana 6 che 52) è risultata superiore nei pazienti trattati con vedolizumab (57% vs 24%,  $p < 0,001$ ).

Una review sistematica Cochrane combinata con una meta-analisi dei dati generati da GEMINI 1 con i 3 studi di fase III ha concluso che vedolizumab è superiore al placebo relativamente alla diminuzione della frequenza dei pazienti che non vanno incontro a remissione (RR=0,86, 95% CI 0,8-0,91), che non raggiungono una risposta clinica (RR=0,82, 95% CI 0,75-0,91) e che non raggiungono una remissione endoscopica (RR=0,82, 95% CI 0,75-0,91).

### **Studi osservazionali**

In assenza di dati clinici di confronto diretto tra vedolizumab e altri farmaci nel trattamento della UC, Danese et al hanno fatto uno studio di meta-analisi degli studi clinici controllati che hanno valutato l'uso di agenti biologici nell'induzione della remissione/mantenimento della remissione nei pazienti affetti da UC da moderata a severa. Usando metodi statistici bayesiani, sono stati confrontati 8 studi che indagavano l'efficacia di infliximab, adalimumab, golimumab e vedolizumab. La conclusione di questo confronto, nei limiti metodologici che lo caratterizzano, è stata che gli anti-TNF e il vedolizumab hanno la stessa efficacia.

### **Studi su piccoli gruppi con complicazioni della UC**

In un sottogruppo di uno studio, è stato osservato l'effetto del vedolizumab in 8 pazienti con pouchite. Sei di questi pazienti hanno risposto e 1 ha mostrato segni di remissione.

L'AILD (malattia autoimmune del fegato) è associata alla UC, sotto forma di colangite sclerosante autoimmune o primaria. Inoltre, nell'endotelio della AILD è overespresso MAdCAM-1, così da lasciar supporre una risposta al trattamento con vedolizumab. Gli autori hanno valutato l'utilizzo di vedolizumab in 10 pazienti con UC e AILD. È stata osservata una risposta clinica alla settimana 14 in 4 pazienti e una remissione in 1 paziente. Di rilievo il fatto che in pazienti che erano già trattati con farmaci immunosoppressivi non è stato osservato un aumento di complicazioni infettive. Il dato è comunque da confermare perché il gruppo dei pazienti era piccolo e il follow-up è stato breve.

### **Sicurezza e tollerabilità**

Come detto sopra il meccanismo d'azione del vedolizumab è simile ma non identico a quello del natalizumab. Quest'ultimo farmaco ha un grave effetto avverso, la leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML), con una incidenza di 2,1 casi per 1000 pazienti. Per cui i pazienti trattati con vedolizumab sono stati seguiti tramite un accuratissimo programma di monitoraggio per valutare il rischio neurologico (programma RAMP). Nonostante questa stretta osservazione, non sono stati descritti casi di PML né nei 2884 pazienti trattati con vedolizumab durante gli studi clinici né negli altri pazienti trattati con vedolizumab nella pratica clinica. In accordo con questo dato, studi sugli animali hanno dimostrato che il vedolizumab non modifica il reclutamento leucocitario nel sistema nervoso centrale. Dunque, si può concludere che è molto improbabile che vedolizumab possa essere causa di PML.

Altri dati sugli animali suggeriscono che vedolizumab ha un effetto immunosoppressivo esclusivamente a carico del tratto gastro-intestinale, mentre gli effetti sistemici sono minimi. Questo sembra essere confermato dagli studi clinici che dimostrano un rischio di infezioni opportunistiche serie nei pazienti trattati (4,3/100 persone/anno) simile a quello riscontrato nei pazienti con UC. Anche la frequenza di tumori è simile (0,1/100 persone/anno). Le infezioni

enteriche non sono comuni nei pazienti trattati e, comunque, consistono in banali gastroenteriti e non in ascessi del tratto gastrointestinale o della regione perianale.

### **Terapia personalizzata**

Difficile ma di fondamentale importanza è l'identificazione di pazienti con UC che potrebbero beneficiare di terapie più specifiche. Per esempio, etrolizumab, un altro anticorpo monoclonale che inibisce l'homing delle cellule del sistema immunitario, lega la subunità  $\beta 7$  quindi blocca sia l'integrina  $\alpha 4\beta 7$  che l'integrina  $\alpha E\beta 7$ , espressa sull'epitelio. In un recente studio di fase II, più alti livelli d'espressione di ITGAE (E-integrina) e GZMA (granzyme A) sono stati associati con la risposta a etrolizumab. Ciò suggerisce che anche per vedolizumab potrà essere individuato in futuro un marker predittivo della risposta.

Idealmente, la strategia terapeutica della UC dovrebbe essere personalizzata. Anche se la prognosi non può essere formulata all'esordio, numerosi fattori possono essere considerati per decidere quale trattamento somministrare al paziente: l'attività della malattia e la sua distribuzione, frequenza e gravità delle ricadute e trattamenti precedenti. Inoltre, devono essere tenuti in considerazione il rischio relativo e i benefici dei diversi trattamenti. Ad oggi non disponiamo di studi che confrontino direttamente i diversi trattamenti biologici. Dunque, nella scelta del biologico da somministrare si può considerare: la predominanza di manifestazioni extra-intestinali o malattia perianale (indicazione per l'utilizzo preferenziale degli anti-TNF) o predisposizione/anamnesi per tumori o infezioni (indicazione per l'utilizzo preferenziale i vedolizumab). Inoltre, occorre tenere in considerazione anche le preferenze del paziente relativamente alla via di somministrazione.

In conclusione, vedolizumab è un trattamento efficace per i pazienti affetti da colite ulcerosa e i prossimi studi si devono concentrare sulla definizione del suo ruolo tra le diverse opzioni terapeutiche e sulla scoperta di marker predittivi di una risposta al trattamento per facilitare la personalizzazione del trattamento.

**Conflitti di interesse:** il primo autore non ha conflitti d'interesse. Gli altri autori hanno ricevuto finanziamenti o pagamenti per prestazioni da diverse case farmaceutiche.

**Parole chiave:** vedolizumab, colite ulcerativa, terapia personalizzata.

### **Riferimenti bibliografici**

Dart RJ et al. Vedolizumab: toward a personalized therapy paradigm for people with ulcerative colitis. Clin Exp Gastroenterol. 2017 Mar 3;10:57-66.

---

## **- Dispositivi Medici in Evidenza -**

---

### **Preferibilità d'uso dell'autoiniettore Brenzys rispetto a quello Enbrel per il paziente ed il personale sanitario nel trattamento dell'artrite reumatoide: studio clinico randomizzato con disegno crossover basato su un uso simulato**

A cura della Dott.ssa Maria Cecilia Giron

Lo sviluppo di farmaci biologici di autosomministrazione per l'artrite reumatoide (AR) ha fornito al paziente la possibilità di aderire alla terapia e di favorire la remissione della patologia. Tuttavia, le piccole articolazioni, in particolare quelle della mano, sono frequentemente colpite dall'AR generando uno dei problemi più invalidanti per i pazienti che tendono a perdere la capacità manuale della forza di presa e, quindi, ad abbandonare la terapia proprio per la difficoltà tecnica di somministrazione. Dispositivi medici di autosomministrazione come le penne preriempite di farmaco sono più facili da usare ed assicurano una migliore efficacia del trattamento ed una maggior aderenza alla terapia del paziente con AR. La ditta Merck & Co. (Kenilworth, NJ, USA) in collaborazione con l'industria Samsung Bioepis ha recentemente sviluppato la penna preriempita Brenzys per l'autosomministrazione di un biosimilare di etanercept (Enbrel). Brenzys (denominato Benepali in Europa) è un dispositivo per autoiniezione, sviluppato per essere maneggevole per i pazienti con AR. È stato progettato

senza lo stantuffo così da non richiedere l'uso del pollice e il rilascio del farmaco sottocute avviene in seguito a facile rimozione del tappo e a pressione sulla cute da parte del paziente, con l'impiego di una sola mano. L'avvenuta iniezione è confermata da un segnale visivo e sonoro.

Brenzys, pur richiedendo un minor numero di operazioni per l'autosomministrazione rispetto al dispositivo Enbrel (denominato MYCLIC in Australia o SureClick in Canada), non è stato fino ad oggi analizzato in termini di maneggevolezza nei pazienti con AR.

Scopo del presente studio è stato valutare la preferibilità e la facilità d'uso dell'autoiniettore Brenzys rispetto a quello Enbrel (già disponibile in commercio, come MYCLIC in Australia o come SureClick in Canada) per il trattamento dell'AR.

Nel periodo da maggio e giugno 2016 sono stati arruolati 191 pazienti con AR e 90 operatori sanitari (medici specialisti in reumatologia ed infermieri), esperti nella gestione di soggetti con AR, in Centri di Ricerca Ospedalieri australiani e canadesi. Tutti i partecipanti hanno seguito dapprima un corso sull'utilizzo dei dispositivi Brenzys ed Enbrel nei rispettivi Centri di Ricerca, poi hanno impiegato gli autoiniettori su un cuscinetto cutaneo simulatore per iniezione per verificarne la maneggevolezza e facilità d'uso, e infine hanno risposto ad un questionario a scelta multipla. I criteri d'inclusione sono stati: pazienti con AR con precedente esperienza d'uso di DM autoiniettori; pazienti con AR senza esperienza d'uso di DM autoiniettori; personale sanitario esperto nella gestione di soggetti con AR, inclusi infermieri e medici specialisti in reumatologia. I partecipanti allo studio hanno fornito il loro consenso informato ed hanno ricevuto un compenso economico per la partecipazione allo studio. Lo studio si è svolto con la partecipazione di un moderatore che ha assegnato ad ogni partecipante i DM da valutare in sequenza e fornendo loro le istruzioni d'impiego ed il relativo questionario sulle proprietà di maneggevolezza degli autoiniettori analizzati.

Il presente studio clinico randomizzato con disegno crossover basato su un uso simulato è stato svolto presso cinque Centri di Ricerca Ospedalieri di Sydney, Melbourne e Brisbane (Australia) e di Montreal e Toronto (Canada). I pazienti (129 femmine e 63 maschi) di età media pari a 52 anni avevano una precedente esperienza di impiego di penne preriempite nel 18% dei casi. L'analisi statistica con un test binomiale ha evidenziato che il 79% dei pazienti ha trovato più facile l'uso della penna preriempita Brenzys rispetto all'autoiniettore Enbrel ( $p < 0,001$ , IC95%=73-85%). Inoltre, l'86% del personale infermieristico e medico ha indicato come preferibile per facilità d'impiego l'autoiniettore Brenzys ( $p < 0,001$ , IC95%=77-92%). Quasi tutti i pazienti (16 su di 17 soggetti totali) hanno riportato di aver impiegato in passato l'autoiniettore Enbrel e che ora preferirebbero cambiare DM ed usare Brenzys per l'autosomministrazione della terapia.

In conclusione, questo studio ha dimostrato che l'impiego dell'autoiniettore Brenzyl è risultato essere maggiormente preferibile per la sua maneggevolezza d'uso dai pazienti con AR e dagli operatori sanitari specialisti in reumatologia.

**Parole chiave:** artrite reumatoide, farmaci biologici, penne preriempite

**Conflitto d'interesse:** lo studio è stato commissionato e finanziato da Merck & Co.. Alcuni autori dello studio (RI, DRR, SS, AL, JJK e DW) sono dipendenti della Merck & Co.. Altri autori (PN e DC) hanno ricevuto precedenti finanziamenti dalla Merck ma non per questo studio. Infine due autori sono dipendenti della Core Human Factors Inc. (ME e JS) una compagnia di ricerca indipendente a cui la Merck & Co. ha commissionato il disegno e la conduzione dello studio.

**Riferimento bibliografico:**

Egeth M, et al. Patient and Healthcare Professionals Preference for Brenzys vs. Enbrel Autoinjector for Rheumatoid Arthritis: A Randomized Crossover Simulated-Use Study. *Adv Ther.* 2017; 34: 1157-72. doi: 10.1007/s12325-017-0523-x.

**Impatto su efficienza e dolore dei dispositivi automatici per il prelievo del sangue capillare nei neonati: uno studio randomizzato controllato***A cura della Dott.ssa Arianna Carolina Rosa*

Il metodo di elezione per il prelievo di sangue capillare nei neonati ad oggi rappresentato dalla puntura del tallone. Questa procedura è tuttavia una delle più dolorose che si possano applicare ad un neonato e si associa a rottura della pelle, ecchimosi del tallone e possibile insorgenza di infezioni. Per limitare il dolore causato dalla puntura del tallone, sono stati introdotti nella pratica clinica diversi approcci non farmacologici, tra cui allattamento, somministrazione orale di glucosio e contatto fisico. Un altro potenziale modo per ridurre il dolore consiste nell'uso di dispositivi automatici, progettati per penetrare nella cute ad una profondità controllata e sicura, che permetta di raggiungere il letto vascolare ma non le fibre nocicettive così da limitare danno tissutale, dolore e trauma. Nonostante siano disponibili in commercio diversi dispositivi automatici per il prelievo dal tallone, mancano studi che confrontino tra loro tali dispositivi in termini di efficacia e di insorgenza del dolore nei neonati.

Scopo di questo studio italiano, multicentrico, randomizzato, è verificare come la scelta del dispositivo dal tallone possa influenzare efficienza del campionamento e migliorare il controllo del dolore. A tal fine differenti dispositivi automatici sono stati posti a confronto in termini di numero di procedure ripetute, necessità di riposizionare l'ago per ottenere un campione ematico sufficiente e la risposta al dolore durante la procedura.

Lo studio è stato condotto a partire dall'Ottobre 2011 presso l'Unità Neonatale della Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, che ha un numero stimato di nati vivi/anno di circa 7000. Lo studio ha reclutato 762 neonati tra Giugno 2013 ed Agosto 2014 che sono stati randomizzati in 6 gruppi (n=127/gruppo) a ricevere i seguenti dispositivi: Cardinal Health Gentleheel®; Natus Medical NeatNick™; BD Quikheel™ Lancet; Vitrex Steriheel® Baby Lancet; Accriva Diagnostics Tenderfoot®; Ames Minilet™ Lancet. Criteri di inclusione sono stati: nascita ad una età gestazionale  $\geq 34$  settimana, ammessi alla guardia neonatale e sottoposti a screening metabolico alla 49esima ora di vita. Sono stati esclusi quelli ricoverati in Unità Neonatale intensiva prima della 49esima ora di vita.

La procedura è stata condotta in accordo alla pratica clinica routinaria, senza scaldare l'ago. Sono state utilizzate le procedure non-farmacologiche per il controllo del dolore somministrando a tutti i neonati 1 ml di glucosio 10% 2 minuti prima della procedura e 1 ml addizionale nel caso della necessità di un secondo campionamento.

Outcome dello studio sono stati: il numero delle punture effettuate per collezionare il sangue; punteggio da 0 a 7 raggiunto nella Neonatal Infant Pain Scale (NIPS), assegnando come un totale di punti da 0-1 per espressione facciale, respiro, movimento del braccio e della gamba e stato di eccitazione e di 0-2 per il pianto (NIPS  $\geq 4$  indica dolore moderato-severo); necessità di applicare una pressione per aumentare il flusso sanguigno.

I gruppi sono risultati omogenei per caratteristiche demografiche ed anamnestiche. Il campionamento è stato effettuato nella maggior parte dei casi da infermiere pediatriche al momento del cambio mattutino. Il dispositivo Ames Minilet™ Lancet è risultato il peggiore in confronto agli altri: ha richiesto il maggior numero di stick (in media 3.91; 95% CI: 3.46–4.36), con una percentuale di neonati sottoposti ad un solo stick pari all'11,8% in confronto agli altri dispositivi la cui percentuale ha oscillato tra il 79.5% ed il 98.4%. Questo dispositivo ha anche causato il dolore più intenso (in media 3.98; 95% CI: 3.77–4.20) e ha richiesto con maggiore frequenza di applicare una pressione per aumentare il flusso sanguigno (92.9%; 95% CI: 86.9–96.3). Nel confronto, in termini di maggior numero di stick il dispositivo BD Quikheel™ Lancet si è posizionato al secondo posto (in media 2.65; 95% CI: 2.16–3.13), che però si attesta al terzo posto in termini di NIPS (in media 0.80; 95% CI: 0.35–1.25). Il dispositivo Accriva Diagnostics Tenderfoot® ha registrato il punteggio inferiore in termini di NIPS (in media 1.22; 95% CI 1.05–1.39) e il più basso valore in termini di necessità di applicare una pressione per aumentare il flusso sanguigno (6.3% dei casi).

Gli autori sottolineano come punti di forza la dimensione del campione e le caratteristiche della popolazione in studio. Nella rigida selezione ha permesso di evitare fattori di confondimento nell'assegnare la risposta al dolore. Inoltre, l'aver standardizzato il volume del campione ematico prelevato ha permesso di valutare l'effetto sul dolore e l'efficienza del campionamento

tra i diversi stick. L'uso dell'Ames Minilet<sup>TM</sup> Lancet, che era in uso corrente al momento dello studio, ha rappresentato un bias positivo, vista la familiarità del personale ospedaliero con il dispositivo stesso.

Limiti dello studio sono stati di non aver valutato le complicanze a breve termine o la necessità di ripetere il test a causa di un errore di laboratorio. Inoltre, nella maggior parte dei casi l'analisi è stata effettuata alla dimissione, e quindi non è stato possibile documentare le complicanze a breve termine che ne sono seguite. Lo studio non è stato condotto in cieco ed ha previsto un numero limitato di dispositivi, che per altro erano identificabili da parte degli infermieri che lo hanno usato. Infine, sono state impiegate le strategie non-farmacologiche per il controllo del dolore.

Gli autori concludono che il dispositivo Accriva Diagnostics Tenderfoot® dimostra la maggiore efficienza per il prelievo e la minor incidenza di dolore. Gli autori sottolineano come la selezione del dispositivo più appropriato nella popolazione neonata, che è sottoposta a numerose procedure per il prelievo del sangue, può contribuire in maniera significativa alla riduzione dei potenziali effetti avversi.

**Parole chiave:** dispositivi per il prelievo ematico, neonati, dolore

**Conflitto d'interesse:** nessuno.

**Riferimento bibliografico:**

Sorrentino G. et al. The impact of automatic devices for capillary blood collection on efficiency and pain response in newborns: A randomized controlled trial. *Int J Nurs Stud.* 2017 Apr 11;72:24-29. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2017.04.001.

---

## 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.ssa Ilaria Campesi (Università di Sassari) Dott. Fausto Chiazza (Università di Torino) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Seconda Università di Napoli) Dott.ssa Benedetta Ferrara (Università di Torino) Dott.ssa Cecilia Giron (Università di Padova) Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia) Dott.ssa Concetta Rafaniello (Seconda Università di Napoli) Dott.ssa Ariana Carolina Rosa (Università di Torino) Dott.ssa Cristina Scavone (Seconda Università di Napoli) Dott.ssa Liberata Sportiello (Seconda Università di Napoli)



**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.