



**Newsletter numero 222 del 15.11.2017**

---

**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

- Profilo di sacubitril/valsartan nel trattamento dell'insufficienza cardiaca: pazienti idonei e prospettive
- Efficacia e sicurezza di eculizumab nella miastenia grave generalizzata refrattaria positiva all'anticorpo diretto contro il recettore dell'acetilcolina (REGAIN): uno studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, placebo-controllato, multicentrico
- L'appropriatezza dell'uso dei vaccini contro l'influenza: raccomandazioni nelle ultime stagioni in Italia
- Profilo di efficacia reale/sicurezza del golimumab nel trattamento di pazienti ambulatoriali affetti da colite ulcerosa: risultati di uno studio osservazionale, prospettico, multicentrico, condotto nella real life presso centri primari di malattie infiammatorie intestinali
- Carfilzomib o bortezomib in pazienti con mieloma multiplo recidivante o refrattario (ENDEAVOR): analisi ad interim di uno studio di fase III randomizzato, open-label sulla sopravvivenza globale
- Pazienti pediatriche affette da glaucoma: risultati preliminari del primo anno dello studio italiano GIPSY

**Profilo di sacubitril/valsartan nel trattamento dell'insufficienza cardiaca: pazienti idonei e prospettive***A cura della Dott.ssa Sara Ferraro e del Dott. Marco Tuccori*

La prevalenza stimata dello scompenso cardiaco è in continua crescita e pari attualmente a 5,8 milioni di individui negli Stati Uniti e oltre 23 milioni in tutto il mondo. Nonostante l'impiego di farmaci quali ACE-inibitori, beta-bloccanti o sartani, come terapie mediche di base per lo scompenso sistolico cronico per quasi due decenni, questa patologia rimane una causa importante di morbilità, mortalità e ingenti spese sanitarie. I progressi realizzati nella comprensione del sistema renina-angiotensina-aldosterone nonché del ruolo dei peptidi natriuretici e l'innovazione in campo farmaceutico hanno condotto allo sviluppo di sacubitril/valsartan (Entresto™ [LCZ696]; Novartis) per il trattamento di pazienti affetti da insufficienza cardiaca con ridotta frazione di eiezione.

L'articolo descrive il ruolo attuale della combinazione sacubitril/valsartan nella gestione dell'insufficienza cardiaca e le problematiche legate all'impiego di questo nuovo farmaco, analizzando gli effetti originati in relazione alle caratteristiche del paziente, nonché la plausibilità applicativa nel mondo reale. Inoltre, viene argomentata l'importanza delle indagini finalizzate a chiarire il profilo di LCZ696 nella gestione dell'insufficienza cardiaca.

Esistono due tipologie principali di insufficienza cardiaca (IC) distinte in base al parametro della frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS): l'insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ridotta (ICFER) e l'insufficienza cardiaca con frazione di eiezione preservata (ICFEp) presentano una FEVS rispettivamente  $<40\%$  e  $\geq 50\%$ . I dati epidemiologici indicano che ICFEp e ICFEr contribuiscono ugualmente alla popolazione totale colpita da IC. I pazienti con ICFEp hanno un rischio paragonabile di mortalità post-carico ed elevati tassi di re-ospedalizzazione, rispetto ai pazienti con ICFEr.

LCZ696 è una combinazione in rapporto 1:1 fra valsartan (bloccante del recettore dell'angiotensina di tipo I) e sacubitril, un profarmaco inibitore della neprililina. Nella patologia dell'insufficienza cardiaca sono coinvolti sia il sistema renina-angiotensina che il sistema peptidico natriuretico. L'inibizione della neprililina, enzima proteolitico che degrada numerosi peptidi circolanti vasoattivi, come il peptide natriuretico atriale (ANP) e il peptide natriuretico cerebrale (BNP, brain natriuretic peptide), ad azione cardioprotettiva, determina il prolungamento dell'emivita di queste molecole.

Studi preclinici condotti con LCZ696, hanno fornito prove per l'inibizione simultanea della neprililina e il blocco del recettore dell'angiotensina. In particolare, il trial clinico PARADIGM-HF (The Prospective Comparison of Angiotensin Receptor-Nepriylsin Inhibitor with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure) ha posto a confronto enalapril e sacubitril/valsartan fornendo prove avvincenti riguardo ai benefici in ambito cardiovascolare e in termini di mortalità esibiti dal farmaco LCZ696V nei pazienti con ICFEr.

Durante il trial controllato di fase III PARADIGM-HF, condotto in doppio cieco, sono stati randomizzati 8,442 pazienti affetti da IC di classe II, III e IV (secondo la classificazione New York Heart Association) e con FEVS  $<40\%$  (successivamente modificato a  $<35\%$ ). I soggetti sono stati trattati per due volte al giorno con 200 mg di LCZ696 oppure 10 mg di enalapril, oltre alla terapia medica standard per lo scompenso cardiaco. I pazienti idonei allo studio dovevano presentare specifiche caratteristiche, quali livelli plasmatici di BNP  $\geq 150$  pg/mL (o  $\geq 100$  pg/mL se ricoverati in ospedale per IC nei 12 mesi precedenti), oppure concentrazioni plasmatiche di N-terminale pro-BNP  $\geq 600$  pg/mL (o  $\geq 400$  pg/mL se ricoverato in ospedale per IC nei 12 mesi precedenti). Durante il follow-up eseguito a 27 mesi, al farmaco LCZ696 è stata associata una diminuzione del 20% dell'endpoint primario composito di morte per cause cardiovascolari o ospedalizzazione per IC, rispetto a enalapril. Numerose analisi post hoc hanno dimostrato la superiorità del sacubitril/valsartan su enalapril, indipendentemente dall'età, dalla pressione sanguigna sistolica (SBP), dalla FEVS, dai punteggi di rischio nell'insufficienza cardiaca e dal livello glicemico. LCZ696 ha mostrato ulteriori benefici clinici su enalapril nei pazienti con IC attenuando la progressione del processo della malattia stessa.

A seguito della sperimentazione, l'US Food and Drug Administration (FDA) ha approvato questa combinazione per il trattamento dell'IC e le linee guida internazionali sull'insufficienza cardiaca raccomandano sacubitril/valsartan per la gestione di pazienti ICFer.

Nonostante il PARADIGM-HF, trial di alta qualità, sia il più grande e il più rappresentativo a livello globale ad essere stato condotto su pazienti affetti da insufficienza cardiaca a frazione di eiezione ridotta, alcune limitazioni meritano di essere prese in considerazione.

Rispetto a soggetti affetti da ICFer osservati nella pratica clinica quotidiana e registrati negli studi ADHERE (Acute Decompensated Heart Failure National Registry) e OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients With Heart Failure), la popolazione del trial PARADIGM-HF è relativamente più giovane, prevalentemente maschile e presenta meno soggetti di etnia afro-americana; inoltre il valore medio della FEVS dei pazienti risulta più alto, sono stati esclusi i pazienti affetti da malattia renale cronica di fase 4 e 5, e la maggior parte dei pazienti appartiene alla classe funzionale II NYHA, mentre un numero strettamente esiguo alla classe IV. Queste differenze con i pazienti del mondo reale descritti nei registri potrebbero tradursi in una ridotta corrispondenza con i risultati clinici ottenuti nel trial PARADIGM-HF, una volta impiegata la combinazione sacubitril/valsartan nella pratica clinica.

Il PARADIGM-HF è stato avviato senza una valutazione di sicurezza in Fase II, quindi è stata condotta una lunga fase di run-in, che ha portato all'esclusione di più del 10% della popolazione originale di studio (soggetti con problemi di tollerabilità per LCZ696), prima della randomizzazione. Non si può escludere che questo abbia un effetto negativo sulla corrispondenza dei risultati dello studio con quelli attesi del mondo reale. Tuttavia, un'analisi post-hoc dei dati confermerebbe l'ampiezza del beneficio del trattamento di LCZ696 su enalapril nonostante il drop out nella fase di run-in.

Inoltre, le evidenze disponibili dimostrano che i pazienti di etnia afro-americana sono esposti ad un rischio significativamente più alto di sviluppare angioedema rispetto ai caucasici. Nello studio PARADIGM-HF solamente il 5% della popolazione in studio era afro-americana, pertanto, nonostante non vi sia stata alcuna differenza nell'incidenza di angioedema tra gruppi valsartan/sacubitril ed enalapril, questo risultato potrebbe non essere applicabile a tutte le popolazioni di pazienti.

Un'altra potenziale problematica rilevabile nello studio PARADIGM-HF è rappresentata dalla posologia dei farmaci impiegati. Nello studio, la combinazione valsartan/sacubitril raggiunge la dose giornaliera target prevista per il trattamento dell'IC, mentre la dose target media di enalapril è di 18,9 mg/die, ovvero inferiore rispetto alle dosi utilizzate nella pratica clinica. È possibile quindi ipotizzare che la ragione di un risultato migliore ottenuto con LCZ696 sia in parte attribuibile ad un problema di dose dei due sartani (uno a dose piena e l'altro sotto-dosato).

Sebbene la sperimentazione PARADIGM-HF abbia fornito prove convincenti della superiorità di sacubitril/valsartan rispetto ad enalapril nei pazienti ICFer, è importante evidenziare che alcuni sottogruppi di pazienti che rappresentano una percentuale significativa della popolazione IC del mondo reale, sono stati sottorappresentati o esclusi dal trial. Di fatto, secondo le linee guida vigenti, solo il 20% - 40% dei pazienti ICFer potrà beneficiare dell'iniziativa di sacubitril/valsartan. Le differenze fra le indicazioni riportate in scheda tecnica della FDA e le linee guida internazionali potrebbero condurre all'utilizzo del medicinale in una popolazione di ICFer più ampia e variabile rispetto a quella studiata, esponendo il paziente a potenziali problemi di sicurezza. Sebbene siano necessari studi di approfondimento, sarebbe opportuno che questo farmaco rivoluzionario possa essere impiegato in pazienti opportunamente selezionati con lo scopo di ridurre la morbilità e la mortalità associata all'insufficienza cardiaca.

**Parole chiave:** insufficienza cardiaca a ridotta frazione di eiezione, sacubitril/valsartan, LCZ696, recettore dell'angiotensina e della neprilisina, PARADIGM-HF.

**Conflitto d'interessi:** nessun conflitto d'interessi dichiarato

**Riferimenti bibliografici:** Yandrapalli S, Andries G, Biswas M, Khera S. Profile of sacubitril/valsartan in the treatment of heart failure: patient selection and perspectives. *Vascular health and risk management.*

2017 Oct 5;13:369-382. doi: 10.2147/VHRM.S114784. eCollection 2017.

**Efficacia e sicurezza di eculizumab nella miastenia grave generalizzata refrattaria positiva all'anticorpo diretto contro il recettore dell'acetilcolina (REGAIN): uno studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, placebo-controllato, multicentrico**

A cura della Dott.ssa Benedetta Ferrara

La miastenia grave generalizzata refrattaria è una malattia cronica, debilitante e rara che comporta una debolezza muscolare a causa della distruzione autoanticorpo-mediata della giunzione neuro-muscolare. I pazienti affetti da questa patologia in forma generalizzata e refrattaria rappresentano il 10-15% dei pazienti affetti da miastenia grave, non rispondono al trattamento con corticosteroidi o immunosoppressivi, oppure sviluppano effetti avversi a queste terapie. Nonostante i trattamenti, questi pazienti continuano a riportare sintomi e morbilità persistente, difficoltà di deglutizione, linguaggio e movimento, affaticamento respiratorio e stanchezza generale, con effetti negativi che si ripercuotono sulla qualità della vita. Circa il 74-88% dei pazienti produce auto-anticorpi diretti contro il recettore dell'acetilcolina. Questi anticorpi causano un danno a livello della membrana post-sinaptica della giunzione neuromuscolare tramite un'accelerata endocitosi, una degradazione dei recettori ed un danno alla membrana complemento-mediato. Evidenze sperimentali ottenute con modelli *in vivo* e studi clinici hanno mostrato che il ruolo del complemento nel danno alla giunzione è fondamentale nella patogenesi della malattia. Al momento non vi sono terapie per questa malattia dirette specificamente contro il complemento. Eculizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato che lega con alta affinità la proteina C5 del complemento umano. Questo anticorpo è approvato al momento per il trattamento dell'emoglobinuria notturna parossimale e della sindrome uremica emolitica atipica. È stato condotto uno studio pilota di fase 2 in cui eculizumab migliorava il decorso clinico della miastenia grave generalizzata refrattaria.

Lo scopo di questo studio di fase 3 è stato quello di valutare e confermare l'efficacia e la sicurezza di eculizumab in pazienti affetti da miastenia grave generalizzata refrattaria.

È stato condotto quindi uno studio di fase 3 randomizzato, in doppio cieco, placebo-controllato in 76 centri in 17 paesi tra America del nord, America latina, Europa e Asia. I pazienti con miastenia grave generalizzata refrattaria positiva all'anticorpo diretto contro il recettore dell'acetilcolina, di età  $\geq 18$  anni sono stati inclusi nello studio se il test sierologico per gli anticorpi anti-acetilcolina confermava la presenza di tale malattia, se lo score di attività giornaliera (MG-ADL) era di 6, e se la classe della malattia era II-IV secondo il sistema Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA). I pazienti dovevano aver ricevuto un trattamento con due o più terapie immunosoppressive o almeno una con scambio endovenoso di immunoglobuline o plasma 4 o più volte all'anno, per 12 mesi. I pazienti con storia di neoplasie timiche, timectomia entro 12 mesi prima dello screening, miastenia grave esclusivamente oculare, crisi miastenica, scambio endovenoso di immunoglobuline o plasma entro 4 volte prima della randomizzazione, o uso di rituximab entro 6 mesi dallo screening, sono stati esclusi dallo studio.

I partecipanti (1:1) sono stati assegnati a random a 6 settimane di eculizumab o placebo per via endovenosa. La randomizzazione è stata fatta centralmente, mediante una voce interattiva o un sistema di risposta web in cui i pazienti erano stratificati su uno di 4 gruppi basandosi sulla classificazione MGFA.

Il dosaggio di eculizumab è stato 900 mg il giorno 1 e per le settimane 1, 2 e 3; 1200 mg alla settimana 4; e 1200 mg ogni seconda settimana dopo, come dose di mantenimento. I pazienti che avevano ricevuto un precedente trattamento con un inibitore delle colinesterasi, corticosteroidi orali o altri trattamenti immunosoppressivi, dovevano mantenere la dose ed il regime di tali trattamenti anche durante lo studio. Tutti i pazienti dovevano essere stati vaccinati contro *Neisseria meningitidis*.

L'efficacia è stata determinata con: la scala MG-ADL; lo score quantitativo della miastenia grave (QMG); la scala composita della miastenia grave (MGC); ed il questionario sulla qualità

della vita della miastenia grave (MG-QOL15). Queste valutazioni sono state effettuate al giorno 1 pre-trattamento, alla settimana 1, 2 e 3 (1, 2 e 3 per MG-ADL, QMG e MGC) ed alle settimane 4, 8, 12, 16, 20 e 26.

L'end-point primario di efficacia è stato il cambiamento nello score totale MG-ADL, dal livello base alla settimana 25 per eculizumab rispetto al placebo, misurato tramite ANCOVA.

Gli end-point secondari sono stati ordinati come segue: cambiamento dal livello basale nello score QMG; analisi dello score MG-ADL; analisi dello score QMG; cambiamento dal livello basale nello score MGC; cambiamento dal livello basale nello score totale MG-QOL15.

Per questo studio, il peggioramento clinico è stato definito come una delle seguenti condizioni: crisi di miastenia grave, peggioramento sintomatico generale, o salute in pericolo, se non era stata fatta una terapia di salvataggio.

Per valutare la sicurezza, sono stati riportati: incidenza di eventi avversi; eventi avversi severi; ricoveri; peggioramento clinico; cambiamenti nei segni vitali; elettrocardiografia; variabili cliniche di laboratorio.

Nel periodo tra il 30 aprile 2014 e il 19 febbraio 2016, sono stati assegnati al trattamento e quindi trattati 125 pazienti, 62 con eculizumab e 63 con placebo. L'analisi primaria non ha evidenziato differenze significative eculizumab e placebo (least-squares mean rank 56.6 [SEM 4.5] contro 68.3 [4.5]; rank-based treatment difference -11.7, 95% CI -24.3 fino a 0.96;  $p=0.0698$ ).

Inoltre, non sono stati riportati episodi di morte o di infezione da meningococco durante il periodo dello studio. Gli eventi avversi più comuni sono stati mal di testa e infezioni del tratto respiratorio superiore (10 [16%] per entrambi gli eventi nel gruppo eculizumab e 12 [19%] per entrambi nel gruppo placebo). Di fatto, eculizumab ha mostrato una buona tollerabilità.

Gli aggravamenti di miastenia grave sono stati riportati da 6 (10%) pazienti nel gruppo eculizumab e 15 (24%) nel gruppo placebo. 6 pazienti (10%) nel gruppo eculizumab e 12 (19%) nel gruppo placebo hanno richiesto una terapia di salvataggio.

L'analisi e gli outcomes riportati da questo studio suggeriscono un potenziale effetto benefico del trattamento con eculizumab nei pazienti con miastenia grave generalizzata refrattaria. Questi risultati richiedono ulteriori studi per investigare il ruolo del complemento nella malattia.

**Parole chiave:** eculizumab, miastenia grave generalizzata refrattaria

**Conflitto di interessi:**

JFH Jr hanno ricevuto supporto di ricerca e fondi da Alexion Pharmaceuticals, dai centri di controllo e prevenzione della malattia, dagli istituti sanitari nazionali (NIH; National Institute of Neurological Disorders and Stroke [NINDS], National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases, Environmental Medicine, Asthma and Lung Biology), da UCB Biosciences, dalla *Muscular Dystrophy Association*, e supporto non finanziario da Alexion Pharmaceuticals, Alnylam Pharmaceuticals, Argenx BVBA, RA Pharmaceuticals, e Toleranzia AB. KU ha ricevuto onori per consulenze da Alexion Pharmaceuticals. MB ha ricevuto supporto di ricerca da NIH (NINDS, National Center for Advancing Translational Sciences), CDC, the Food and Drug Administration Orphan Products Development Program, US Department of Defense, ALS Association, Muscular Dystrophy Association, ed Eli Lilly and Company. KU è anche l'investigatore di sito per Alexion Pharmaceuticals, Cytokinetics, e Neuraltus, ed ha rapporti di consulenza con Alnylam Pharmaceuticals, RA Pharmaceuticals, Voyager Therapeutics, UCB Pharma, Denali, e Mitsubishi-Tanabe Pharmaceuticals. HM ha ricevuto fondi da Alexion Pharmaceuticals, Biogen, Novartis, Bayer, Mitsubishi-Tanabe, e Japan Blood Products Organization. RJB ha ricevuto fondi personali da NuFactor, Plan 365, ed Option Care, e supporto di ricerca da Novartis, Sano /Genzyme, Biomarin, IONIS, Teva, Cytogenetics, e Eli Lilly and Company. SJ è un membro del consiglio consultivo per Alnylam Pharmaceuticals e un membro del consiglio consultivo internazionale per Alexion Pharmaceuticals. JV ha ricevuto supporto di ricerca e di viaggio, onori di speaker da Sano /Genzyme, Ultragenyx Pharmaceuticals, Santhera Pharmaceuticals e aTyr Pharma, ed ha lavorato da consulente per Sano /Genzyme, aTyr Pharma, Ultragenyx Pharmaceuticals, Santhera Pharmaceuticals, Sarepta Therapeutics, Novo Nordisk, Alexion Pharmaceuticals, e Stealth Biotherapeutics nei 3 anni passati. JTK ha ricevuto supporto di ricerca e di viaggio da Alexion Pharmaceuticals, NIH (NINDS), aTyr Pharma, Cytokinetics, e AveXis. SM è stato un membro del consiglio consultivo per Alnylam Pharmaceuticals, ed un consulente per Alexion Pharmaceuticals, Alnylam Pharmaceutical, e Lundbeck Pharmaceuticals. RJN ha ricevuto supporto di ricerca da NIH (NINDS e NIADS), Alexion Pharmaceuticals, Genentech, Grifols, e Myasthenia Gravis Foundation of America, ed intrattiene consulenze con Alexion Pharmaceuticals, RA Pharma, Shire, e Grifols. RM ha ricevuto supporto di ricerca e partecipazione a congressi da Sano -Genzyme, Teva,

Bayer, e BioMarin, ed ha partecipato al consiglio consultivo per BioMarin, Alexion Pharmaceuticals, ed Argenx BVBA. FO'B e J-JW sono impiegati in Alexion Pharmaceuticals. II e TMB non hanno dichiarato conflitti d'interesse.

#### Riferimenti bibliografici:

Howard Jr JF, Utsugisawa K, Benatar M, Murai H, Barohn RJ, Illa I, Jacob S, Vissing J, Burns TM, Kissel JT, Muppidi S, Nowak RJ, O'Brien F, Wang J-J, Mantegazza R, in collaboration with the REGAIN Study Group. *Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study*. 2017 Oct 30; [Epub ahead of print].

### L'appropriatezza dell'uso dei vaccini contro l'influenza: raccomandazioni nelle ultime stagioni in Italia

A cura del Dott. Fausto Chiazza

L'influenza è una delle principali patologie infettive causa di mortalità, ospedalizzazione e di un incremento delle spese sanitarie in tutti i paesi. Le complicanze dell'influenza includono non solo disturbi alle vie respiratorie ma anche condizioni legate alla cardiopatia ischemica, alle patologie cerebrovascolari e al diabete. L'obiettivo primario della vaccinazione contro l'influenza è quello di ridurre il numero di casi di complicanze e decessi correlati all'influenza. L'immunizzazione influenzale può ottenere questi risultati in misura significativa, anche se i risultati possono variare di anno in anno. La diffusione dell'epidemia, la corrispondenza tra i ceppi circolanti e i ceppi del vaccino, l'età e lo stato di immunità della popolazione possono influenzare l'impatto della vaccinazione.

Lo scopo di questo lavoro è quello di descrivere i tipi di vaccino influenzale disponibili sul mercato italiano e le loro applicazioni più appropriate e di fare raccomandazioni, in funzione dall'epidemiologia dell'influenza in Italia.

In Italia è in vigore un sistema di sorveglianza integrato, chiamato Influnet, che comprende un sondaggio stagionale sulle *Influenza like Illness* (ILI). L'obiettivo è stimare l'incidenza settimanale dei casi di influenza nella stagione invernale. Secondo Influnet, le ILI colpiscono ogni anno tra il 4% e il 12% della popolazione italiana. Inoltre, dal 2009/10, ogni regione italiana deve presentare al Ministero della Salute e all'Istituto Nazionale per la Salute (ISS) tutti i casi di influenza - complicati o gravi - che richiedono l'ospedalizzazione nell'unità di terapia intensiva e/o ECMO.

Nella stagione 2015/16 in Italia, l'epidemia di influenza ha raggiunto il suo picco nell'ottava settimana del 2016, con 6.1 casi per 1.000 pazienti. L'epidemia (incidenza > 2,36 casi / 1000 pazienti) è perdurata per 12 settimane. L'incidenza cumulativa è stata di 82 casi / 1000 pazienti, che tuttavia era bassa rispetto alle precedenti indagini stagionali. L'incidenza cumulativa nella popolazione pediatrica (0-4 anni) è stata di 227/1000, mentre era di 165/1000 nel gruppo di età da 5 a 14 anni. In modo prevedibile, l'età e l'incidenza sono inversamente correlate.

Per quanto riguarda i risultati di malattia grave, sono stati registrati 89 casi e 32 morti per influenza. Nel 70% dei casi gravi e nel 63% delle morti, le indagini condotte hanno mostrato la presenza di almeno una malattia cronica preesistente, caso per il quale è raccomandato il vaccino contro l'influenza. Solo il 9,7% di questi pazienti con condizioni croniche preesistenti (casi gravi e soggetti morti) erano stati immunizzati nella stagione 2015/16.

Negli ultimi anni, in Italia, come in molti altri paesi industrializzati, un certo livello di scetticismo nei confronti delle vaccinazioni è aumentato nella popolazione. Ciò ha avuto ripercussioni chiare in termini di minore copertura: tra il 2000/01 e il 2016/17 in Italia, la minore copertura dell'immunizzazione tra gli anziani (48,6%) è stata registrata nel 2014/15. Nelle ultime due stagioni di influenza (2015/16 e 2016/17), la copertura vaccinale tra gli anziani è leggermente aumentata al 52,0%.

Le tipologie di vaccino per l'influenza in Italia sono molteplici.

I vaccini split sono particelle di virus influenzali distrutte da dietil-etero o da trattamento con un detergente. Mentre il vaccino split contiene tutte le proteine virali, l'organizzazione virale del particolato e l'ssRNA virale vengono per lo più persi. Questo porta alla perdita di alcune delle immunogenicità intrinseche della particella. Tuttavia, a causa della loro adeguata immunogenicità, tollerabilità e relativa facilità di produzione, i vaccini split sono ampiamente in uso. Oltre ad una formulazione TIV, quella QIV è stata introdotta dal 2014. QIV contiene un virus da ciascuna delle due linee di influenza B mentre TIV contiene un virus di influenza B da una sola linea. Studi clinici hanno dimostrato che il Flu-QIV induce una risposta immunitaria non inferiore a quella del TIV e il suo profilo di sicurezza si sovrappone con quello del TIV. Alcune valutazioni d'impatto indicano che, rispetto al TIV, l'uso di QIV consente la prevenzione di un maggior numero di casi di influenza, di ospedalizzazione e di morte. Ciò può compensare parzialmente il costo più elevato del vaccino. I QIV sono quindi progettati per fornire una protezione più vasta contro i virus dell'influenza B in circolazione.

I vaccini subunitari contengono proteine purificate da emoagglutinina (HA) e neuraminidasi (NA). Mancano di antigeni interni e lipopolisaccaridi. Questi sono spesso usati nelle formulazioni di TIV. Sono disponibili anche per i vaccini QIV, anche se non sono attualmente sul mercato italiano. Questa tipologia di vaccini ha un'immunogenicità moderata ed è ben tollerata, specialmente nei bambini. Tuttavia, sono necessarie due dosi per garantire l'efficacia del vaccino durante le epidemie.

Il vaccino inattivato adiuvante contiene antigeni purificati HA e NA, adiuvati con MF59, un'emulsione olio in acqua, costituita da gocce di olio di squalene biodegradabili di 150 nm stabilizzate da tensioattivi non ionici. Molti studi sulla sua sicurezza ed efficacia sono stati eseguiti tra il 1997 e il 2006. A differenza dei sali di alluminio, MF59 non crea un deposito di adiuvante e antigene nel sito di iniezione. MF59 attiva anche le cellule immunitarie locali. Grazie alle sue caratteristiche, può essere consigliato per tutti i tipi di popolazione. L'immunogenicità del vaccino adiuvante MF59 è stata studiata in varie sperimentazioni cliniche, mostrando una migliore risposta utilizzando un vaccino adiuvante anziché un non adiuvante (split) e non solo contro ceppi di virus omologhi ma anche eterovarianti. Un altro studio ha dimostrato che nelle settimane di picco di influenza, è stata registrata una riduzione del 25% dell'ospedalizzazione per il gruppo adiuvante rispetto a quello non adiuvante. Il vaccino anti-influenza adiuvante ha avuto una maggiore risposta anticorpale, una più veloce insorgenza di immunogenicità, una durata più lunga e una maggiore protezione contro l'influenza nei bambini.

I virosomi rappresentano una forma di vaccino che imita il virus nativo. I virosomi sono ricostituiti da virus influenzali costituiti da HA, NA e da fosfolipidi virali che non dispongono del materiale genetico virale. Poiché i virosomi mancano dell'RNA virale, il legame e la fusione dei virosomi alle cellule non implica alcuna infezione delle cellule. Il vaccino virosoma ha elevata immunogenicità per tutte le fasce di età e grazie alla buona tollerabilità può essere somministrato ai bambini di età inferiore a 12 anni.

Al di là dei vaccini standard intramuscolari, è stato attualmente autorizzato un vaccino anti-influenza intradermico. Il suo effetto è probabilmente mediato dall'elevata densità di cellule presentanti l'antigene nella pelle.

Il vaccino intranasale, infine, è costituito dal virus influenzale attenuato che induce forti risposte IgA nelle mucose e risposte immunitarie cellulari, efficaci per la prevenzione dell'influenza.

La vaccinazione deve essere effettuata prima dell'inizio dell'espansione dell'influenza nella comunità. I bambini di età compresa tra sei mesi e otto anni, che richiedono due dosi per la loro prima vaccinazione contro l'influenza, dovrebbero ricevere la loro prima dose il più presto possibile dopo che il vaccino diventa disponibile e la seconda dose almeno quattro settimane più tardi. Le domande relative al tempo ideale per la vaccinazione sono aumentate riguardo la disponibilità precoce del vaccino rispetto all'insorgenza tipica e al picco dell'attività dell'influenza. Occorre fare sforzi per assicurare che il maggior numero possibile di persone vengano vaccinate prima che l'influenza colpisca la comunità. D'altra parte, i livelli anticorpali protettivi diminuiscono nel tempo dopo la vaccinazione. Alcuni recenti studi hanno dimostrato che la vaccinazione precoce di adulti, in particolare gli anziani, potrebbe contribuire a una protezione ridotta più tardi durante la stagione. I programmi di vaccinazione dovrebbero essere quindi equilibrati tra la massimizzazione della durata della protezione indotta dal vaccino durante la stagione e evitare la vaccinazione dopo l'inizio dell'influenza.

Il "Vaccine Calendar for life, 2016", è un documento che delinea la scelta del vaccino in base all'età del paziente e afferma quanto segue:

- Da sei mesi a tre anni: Sottunitari / TIV.
- 3-70 anni: split QIV per i gruppi di rischio in base alle raccomandazioni nazionali, ad eccezione dei pazienti che necessitano di una maggiore immunogenicità in base al consiglio del medico (vaccino intradermico da soggetti di 60 anni o vaccino adiuvante per persone di età superiore ai 65 anni).
- 70 anni: vaccino adiuvante o vaccino intradermico ad alta dose per una maggiore risposta immunitaria.

L'immunogenicità può essere definita come la capacità di un vaccino di indurre una risposta immunitaria, e nel caso del virus dell'influenza, viene misurata con il test di inibizione della emoagglutinazione (HI). Per la vaccinazione contro l'influenza, gli anticorpi anti-HI possono inibire la penetrazione del virus nelle cellule target mediante il legame all'emoagglutinina. Alcuni studi condotti su volontari sani hanno mostrato una chiara correlazione inversa tra il livello di anticorpo anti-HI e la probabilità di essere infettati.

La disponibilità di diversi tipi di vaccini per prevenire l'influenza e i risultati della loro efficacia e immunogenicità in gruppi di età o popolazioni a rischio dovrebbero indurre i medici a incoraggiare i propri pazienti ad essere sottoposti a vaccinazione contro l'influenza per prevenire complicanze e morti. Le autorità sanitarie dovrebbero dare ai medici la possibilità di scegliere i vaccini più appropriati su specifici pazienti. In conclusione, l'uso di qualsiasi vaccino contro l'influenza è cruciale per evitare complicazioni, ospedalizzazione e morte. Ma l'uso del vaccino più appropriato per ogni paziente ottimizza il risultato ad un costo molto modesto. Aumentare il valore dell'offerta pubblica sanitaria potrebbe migliorare la qualità dei servizi sanitari e preservarne la sostenibilità.

**Parole chiave:** Vaccini, Influenza

**Conflitti d'interesse:** Nessuno

**Riferimenti bibliografici:** Paolo Bonanni, Sara Boccalini, Patrizio Zanobini, Nawal Dakka, Chiara Lorini, Francesca Santomauro, Angela Bechini. The appropriateness of the use of influenza vaccines: Recommendations from the latest seasons in Italy Hum Vaccin Immunother. 2017 Oct. doi: 10.1080/21645515.2017.1388480.

**Profilo di efficacia reale/sicurezza del golimumab nel trattamento di pazienti ambulatoriali affetti da colite ulcerosa: risultati di uno studio osservazionale, prospettico, multicentrico, condotto nella real life presso centri primari di malattie infiammatorie intestinali**

*A cura della Dott.ssa Cristina Scavone*

La colite ulcerosa (UC) è una malattia cronica, caratterizzata da fasi di recupero e remissione. Il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- $\alpha$ ) svolge un ruolo chiave nella patogenesi della malattia e l'introduzione di anticorpi monoclonali anti-TNF $\alpha$ , come l'infliximab e l'adalimumab, ha notevolmente migliorato le opzioni di trattamento nei pazienti con UC, intolleranti o refrattari ai trattamenti standard. Il golimumab è un anticorpo monoclonale anti-TNF $\alpha$  completamente umano, approvato in formulazione per uso sottocutaneo per il trattamento di disturbi reumatici. I risultati di due recenti studi clinici randomizzati riportano che la formulazione per uso sottocutaneo di golimumab si è rivelata efficace nel trattamento di pazienti con UC di grado moderato-grave. Studi prospettici e retrospettivi di piccole dimensioni hanno, inoltre, dimostrato che il golimumab è sicuro ed efficace nell'indurre la remissione di UC, ma non sono attualmente disponibili dati sull'efficacia del golimumab per uso sottocutaneo sul mantenimento della remissione in condizioni di real life.

Al fine di valutare l'efficacia e la sicurezza del golimumab nel trattamento di pazienti ambulatoriali affetti da UC, non rispondenti ai trattamenti standard e presi in cura presso

centri italiani di riferimento per il trattamento delle malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD), è stato condotto uno studio osservazionale di coorte, prospettico.

Lo studio ha arruolato pazienti di entrambi i sessi, con età > 18 anni, con diagnosi di UC confermata endoscopicamente ed istologicamente, presi in cura, a partire dal 1 maggio 2015, presso centri di riferimento nazionali per il trattamento delle IBD e con almeno 3 mesi di follow-up. L'estensione della malattia è stata valutata in base alla classificazione di Montreal e la gravità in accordo al punteggio Mayo. Tutti i pazienti dovevano avere malattia attiva, definita da un punteggio Mayo  $\geq 3$ , nonostante il trattamento concomitante. I dati demografici e clinici sono stati raccolti in un database predisposto ad hoc. Tutti i pazienti erano idonei per l'iniezione sottocutanea di golimumab, dopo esclusione di un'infezione attiva del virus dell'epatite B, citomegalovirus e TBC. La dose di induzione di golimumab è stata pari a 200 mg alla settimana 0, 100 mg alla settimana 2, 100 o 50 mg alla settimana 6 e successivamente ogni quattro settimane, a seconda del peso corporeo. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad ileo-colonscopia all'inizio dello studio e dopo 24 settimane. L'obiettivo primario è stata la valutazione dell'induzione e del mantenimento della remissione della UC, definiti da un punteggio Mayo  $\leq 2$  a sei mesi di follow-up. Sono rientrati, invece, tra gli obiettivi secondari la risposta clinica a golimumab, definita come la riduzione di almeno due punti nel punteggio Mayo nel corso dell'intero periodo di follow-up, la guarigione della mucosa (MH), definita dal sottopunteggio Mayo per endoscopia  $\leq 1$  a 6 mesi di follow-up, la riduzione dell'utilizzo di steroidi durante lo studio, la prevenzione della colectomia, l'incidenza di eventi avversi durante il trattamento, la sospensione del trattamento a causa di fallimento terapeutico primario (ovvero fallimento nel raggiungimento della remissione/ risposta clinica in qualsiasi momento del trattamento) o secondario (ovvero perdita di remissione/risposta clinica nel corso del trattamento) o a causa della comparsa di eventi avversi, e valutazione delle concentrazioni di proteina C reattiva (CRP) e calprotectina fecale (FC) nel corso del follow-up.

Lo studio ha arruolato 93 pazienti (51,3% di sesso maschile; età mediana: 44 anni). La remissione della UC è stata raggiunta in 41 pazienti (44,1%) a 3 mesi di follow-up e in 34 pazienti (36,5%) a 6 mesi. La durata della patologia è risultato l'unico fattore significativamente correlato alla remissione. La risposta clinica è stata raggiunta in 72 pazienti (77,4%) a 3 mesi di follow-up ed in 60 pazienti (64,5%;  $p > 0,00001$ ) a 6 mesi di follow-up. La MH, riscontrata in 18 pazienti (19,3%) a 6 mesi di follow-up, ha mostrato una significativa correlazione con la riduzione di FC ( $p > 0,001$ ). Trenta pazienti (32,2%) hanno sospeso la terapia per fallimento terapeutico primario ( $n=17$ ; 17,5%), secondario ( $n=10$ ; 10,7%) o per comparsa di eventi avversi ( $n=3$ ; 3,2%). Cinque pazienti, precedentemente esposti al trattamento con infliximab, hanno abbandonato lo studio per inefficacia. Quattro pazienti hanno presentato eventi avversi (orticaria, alopecia, eritema nodoso e febbre) ed hanno sospeso il trattamento. Un solo paziente è stato sottoposto a colectomia.

I risultati del presente studio indicano che la terapia a base di golimumab per uso sottocutaneo in pazienti con UC garantisce il raggiungimento di una buona risposta clinica e remissione della patologia dopo 24 settimane (il 44% dei pazienti ha raggiunto la remissione a 3 mesi di terapia).

La percentuale di risposta clinica nella popolazione in studio è simile a quella già osservata in altri contesti di *real life*, ma inferiore a quella riscontrata nel corso degli studi clinici randomizzati. Ciò potrebbe dipendere dalla inclusione negli studi clinici registrativi di soli pazienti *naive* al trattamento con anticorpi anti-TNF $\alpha$ . Sembrerebbe, dunque, che l'efficacia del golimumab si riduca in pazienti precedentemente esposti a farmaci della stessa classe. Analizzando i fattori predittivi di risposta clinica, gli autori del presente studio hanno riscontrato che soltanto la breve durata della UC sembrerebbe associarsi significativamente ad una valida risposta al trattamento; tali risultati sono in linea con quanto riscontrato da Bosca-Watts e coll. Pertanto, i pazienti trattati con golimumab per uso sottocutaneo sin dalle fasi precoci della patologia presenterebbero una più alta possibilità di raggiungere la remissione. Relativamente agli endpoint secondari, i risultati dello studio hanno mostrato che meno del 20% dei pazienti ha raggiunto la MH, sebbene siano state osservate significative riduzioni di CRP ed FC e la remissione libera da steroidi sia stata raggiunta nel 53% dei pazienti. Tali risultati sono talora contrastanti con quelli di altri studi riportati nella letteratura scientifica,

come quelli dello studio PURSUIT e quelli di Bosca-Watts. Infine, relativamente al profilo di tollerabilità, il golimumab è risultato un farmaco sicuro, essendosi associato alla comparsa di eventi avversi in meno del 10% dei pazienti trattati. Occorre, tuttavia, considerare che gli eventi avversi riscontrati sono risultati gravi tanto da richiedere nella maggior parte dei pazienti la sospensione del trattamento.

Il principale limite del presente studio è la durata del follow-up, dettata primariamente dalla recente immissione in commercio del golimumab e dalla ancor più recente disponibilità del farmaco in Italia. Un ulteriore limite è rappresentato dalla mancata valutazione delle concentrazioni sieriche del farmaco, che sarebbero risultate utili per l'identificazione dei pazienti *responders* e *non-responders*.

In conclusione, lo studio a cura di Tursi A e coll. ha dimostrato che il golimumab per uso sottocutaneo è efficace e sicuro nel trattamento di pazienti affetti da colite ulcerosa. Ulteriori studi a lungo termine sono necessari al fine di valutare appieno il profilo di efficacia reale e sicurezza di tale farmaco.

**Riferimento bibliografico:** Tursi A, Allegretta L, Buccianti N, Della Valle N, Elisei W, Forti G, Faggiani R, Gallina S, Hadad Y, Larussa T, Lauria A, Luzzo F, Lorenzetti R, Mocci G, Penna A, Polimeni N, Pranzo G, Ricciardelli C, Zampaletta C, Picchio M. Effectiveness and Safety of Golimumab in Treating Outpatient Ulcerative Colitis: A Real-Life Prospective, Multicentre, Observational Study in Primary Inflammatory Bowel Diseases Centers. *J Gastrointest Liver Dis.* 2017 Sep;26(3):239-244.

**Parole chiave:** golimumab, induzione, remissione, trattamento farmacologico, colite ulcerosa.

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

### **Carfilzomib o bortezomib in pazienti con mieloma multiplo recidivante o refrattario (ENDEAVOR): analisi ad interim di uno studio di fase III randomizzato, open-label sulla sopravvivenza globale**

*A cura della Dott.ssa Emanuela Salvatorelli*

Grazie allo sviluppo di nuovi farmaci come gli inibitori del proteasoma e gli immunomodulatori, circa il 50% dei pazienti affetti da mieloma multiplo presenta una sopravvivenza libera da progressione fino a 5 anni. In termini di sopravvivenza globale, i risultati degli studi clinici di fase III randomizzati su pazienti con mieloma multiplo recidivante o refrattario variano a seconda del tipo di studio e del tipo di terapia. Lo studio ENDEAVOR è il primo studio clinico di fase III randomizzato, che confronta il carfilzomib (inibitore irreversibile del proteasoma) con il bortezomib (inibitore di prima generazione). La prima analisi ad interim riporta che la sopravvivenza libera da progressione aumenta significativamente nei pazienti trattati con carfilzomib + desametasone rispetto a bortezomib + desametasone (18,7 vs 9,4 mesi, rispettivamente). In termini di tossicità, eventi avversi come ipertensione, insufficienza cardiaca e insufficienza renale acuta si presentano più frequentemente nel gruppo trattato con carfilzomib rispetto a bortezomib.

Poiché i dati riportati nella prima analisi dello studio ENDEAVOR erano incompleti, in quanto i risultati sono stati valutati prima del termine del follow-up (circa 12 mesi), gli autori del presente studio hanno effettuato una seconda analisi ad interim dello studio ENDEAVOR.

Lo studio ENDEAVOR ha reclutato 1.096 pazienti con età >18 anni, che presentavano diagnosi di mieloma multiplo recidivante o refrattario, e che avevano ricevuto da uno a tre trattamenti precedenti. Solo 929 pazienti sono stati randomizzati, in rapporto 1:1, a ricevere carfilzomib + desametasone (n=463) e bortezomib + dexametasona (n=456). Il carfilzomib (20mg/m<sup>2</sup> nel primo ciclo e 56mg/m<sup>2</sup> successivamente) era somministrato per 30 minuti di infusione; il bortezomib (1.3mg/m<sup>2</sup>) era somministrato in bolo per via endovenosa o sottocutanea; e il dexametasona (20mg) per via orale o endovenosa. L'endpoint primario dell'analisi è stata la valutazione della sopravvivenza libera da progressione. Successivamente sono stati valutati anche dati relativi all'efficacia clinica ed alla tollerabilità dei trattamenti somministrati.

Il tempo medio di sopravvivenza globale è risultato pari a 47,6 mesi per il gruppo carfilzomib e 40,0 mesi per il gruppo bortezomib. Gli eventi avversi di grado  $\geq 3$  (in particolare anemia, ipertensione, polmonite, trombocitopenia, astenia, dispnea, riduzione della conta dei linfociti, diarrea e neuropatia periferica) sono stati riscontrati nell'81% dei pazienti del gruppo carfilzomib e nel 71% dei pazienti del gruppo bortezomib; gli eventi avversi più gravi sono, invece, comparsi nel 59% del gruppo carfilzomib e nel 40% del gruppo bortezomib. La percentuale di decesso correlata al trattamento è stata pari all'1% nel gruppo carfilzomib (463 pazienti; 2 casi di polmonite, 1 caso di malattia polmonare interstiziale, 1 caso di shock settico) e <1% nel gruppo bortezomib (456 pazienti; 1 caso di arresto cardiaco e 1 caso di polmonite).

La prima analisi *ad interim* dimostrava una maggiore efficacia e un aumento della sopravvivenza libera da progressione con carfilzomib rispetto a bortezomib; la seconda analisi *ad interim* dimostra che il carfilzomib rispetto a bortezomib aumenta significativamente anche la sopravvivenza globale di pazienti con mieloma multiplo recidivante o refrattario. In particolare, una sotto-analisi ha evidenziato come le curve di sopravvivenza dei due farmaci fossero significativamente diverse solo dopo i 15 mesi. Questo potrebbe dipendere dalla somministrazione di differenti terapie successive al completamento dello studio, nonostante le percentuali dei pazienti trattati durante il follow-up fossero simili tra i due gruppi; inoltre le terapie più utilizzate contenevano farmaci immunomodulatori come la pomalidomide e la lenalidomide. I risultati sulla tollerabilità sono risultati simili a quelli pubblicati nella prima analisi *ad interim*. Il tempo di esposizione a carfilzomib era circa il doppio rispetto a bortezomib, ma l'incidenza degli eventi avversi correlata al tempo di esposizione al farmaco era simile per entrambi i gruppi (indice d'incidenza annuale di un evento avverso ogni 100 persone).

I risultati della presente analisi *ad interim* dimostrano che il carfilzomib, rispetto al bortezomib, è in grado di ridurre significativamente il rischio di morte e rispetto alla terapia standard rappresenta il primo e unico trattamento del mieloma multiplo capace di aumentare la sopravvivenza globale, soprattutto nelle forme recidivanti.

In conclusione, questa analisi fornisce risultati che permettono di suggerire l'indicazione di carfilzomib in associazione al desametasone come terapia standard per pazienti con mieloma multiplo recidivante o refrattario e fornisce informazioni utili per la scelta del tipo di inibitore del proteasoma da poter somministrare in questa malattia.

**Riferimento bibliografico:** Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, Joshua D, Chng WJ, Oriol A, Orłowski RZ, Ludwig H, Facon T, Hajek R, Weisel K, Hungria V, Minuk L, Feng S, Zahlten-Kumeli A, Kimball AS, Moreau P. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Oct;18(10):1327-1337.

**Conflitto di interesse:** gli autori MAD, HG, RN, AO, RZO, TF, RH, KW, VH, LM, SF, AZ-K hanno dichiarato di conflitti di interesse.

### **Pazienti pediatrici affetti da glaucoma: risultati preliminari del primo anno dello studio italiano GIPSY**

*A cura della Dott.ssa Concetta Rafaniello*

Il glaucoma pediatrico (GP) include un gruppo di malattie caratterizzate da elevata pressione intraoculare (PI), che possono evolvere fino alla cecità del paziente. È stato stimato che il GP rappresenti una tra le principali cause di cecità nei bambini: ~ 1,2% in Gran Bretagna, 3% in India settentrionale e il 7% nell'India meridionale. Il glaucoma congenito, che si manifesta nel 46% dei pazienti, seguito da quello traumatico (12%) e quello afachico (9%) rappresentano le forme di glaucoma più diffuse. A causa della rarità che caratterizza il glaucoma pediatrico, la conduzione di studi clinici randomizzati epidemiologici e prospettici risulta spesso difficile. Secondo l'ultima classificazione proposta dal World Glaucoma Association Consensus group, il

GP può essere classificato in primario (GPP), quando causato da un'apparente anomalia dell'angolo di filtrazione senza altri segni di anomalie oculari o sindromi sistemiche, e secondario, se, invece, altre anomalie congenite agli occhi o sindromi sistemiche sono presenti. Sebbene l'approccio chirurgico costituisca il trattamento definitivo d'elezione per i pazienti con GP, nelle fasi pre- e post-operatorie risulta spesso necessario un trattamento farmacologico topico addizionale con farmaci  $\beta$ -bloccanti, inibitori dell'anidrasa carbonica e analoghi delle prostaglandine. In particolare, grazie ai loro favorevoli profili di efficacia e sicurezza, sono comunemente utilizzati latanoprost, un analogo della prostaglandina F<sub>2 $\alpha$</sub> , e dorzolamide, farmaco inibitore dell'anidrasa carbonica. Tuttavia, attualmente non risultano disponibili dati derivanti da studi clinici prospettici sull'efficacia e la sicurezza di una definita strategia terapeutica per il trattamento di GP.

Pertanto, al fine di valutare l'efficacia e la sicurezza di latanoprost e dorzolamide utilizzati come strategia terapeutica per il trattamento di bambini con GP parzialmente responsivi al trattamento chirurgico, è stato avviato uno studio clinico multicentrico, di fase II della durata di 3 anni (studio GIPSy), di cui sono disponibili i risultati preliminari emersi dal primo anno di follow-up.

Per la conduzione di tale studio italiano, prospettico, interventistico, a singolo braccio sono stati reclutati da luglio 2009 a gennaio 2014 un totale di 37 bambini (69 occhi), di età <13 anni, con GPP uni- o bilaterale e con una PI non trattata tra i 22-26 mmHg, sottoposti a singolo intervento chirurgico. GPP è stato definito dalla presenza di almeno 2 dei seguenti criteri: PI > 21 mm Hg, riduzione della neuroretina; presenza a livello della cornea di: Haab striae, edema corneale, o diametro corneale  $\geq 11$  mm nel neonato, > 12 mm in bambini di età < 1 anno di età, > 13 mm di qualsiasi età; progressiva miopia o spostamento miopico accoppiato ad un aumento delle dimensioni oculari non conformi alla normale crescita; un difetto del campo visivo riproducibile coerente con glaucomatosa senza altre ragioni osservabili per il difetto del campo visivo. Glaucoma secondario, anomalie del tratto anteriore dell'occhio, precedenti trattamenti con farmaci sperimentali o la presenza di patologie sistemiche concomitanti, come asma, ipertensione, patologie cardiovascolari e renali, sono stati considerati come criteri di esclusione per l'arruolamento dei bambini in tale studio. Il trattamento con i farmaci oggetto di tale studio ha avuto inizio almeno un mese dopo il trattamento chirurgico. Successivamente alla valutazione clinica al basale, in cui per ogni paziente sono stati registrati i valori di PI, lo spessore corneale centrale (CCT) e fotografati il disco ottico e il segmento anteriore per la valutazione della crescita delle ciglia e del colore dell'iride, i pazienti considerati eleggibili hanno iniziato il trattamento con gocce oculari di latanoprost 0,005% (branded soluzione Xalatan 0,005% di gocce d'occhio, Pfizer Italia SRL) da instillare una volta al giorno. I pazienti per i quali veniva registrata una riduzione della PI rispetto al basale  $\geq 20\%$  hanno continuato il trattamento monoterapico con latanoprost. Nei casi invece di riduzioni della PI tra il 10% e il 19% rispetto ai valori al basale, è stato aggiunto il trattamento addizionale con dorzolamide 2% soluzione oftalmica (branded Trusopt 2% oftalmico soluzione; MSD Italia) due volte al giorno. Infine, nei pazienti con riduzione della PI <10% o con aumento della PI rispetto ai valori al basale, il trattamento con latanoprost è stato interrotto e sono stati trattati con dorzolamide 2% di soluzione oftalmica 3 volte al giorno. Gli occhi che non hanno raggiunto una diminuzione della PI pari al 20% successivamente alla monoterapia con dorzolamide sono stati considerati "nonresponders" e successivamente trattati a discrezione del medico. La percentuale di "responders", intesa come occhi con una riduzione della PI rispetto al basale di almeno il 20% dopo 3 anni di trattamento, è stata considerata come endpoint primario di efficacia, calcolata considerando i singoli occhi. Invece, la sicurezza del trattamento è stata valutata in termini di insorgenza durante il trattamento dei seguenti eventi avversi (AEs) gravi e non gravi: crescita delle ciglia (ipertricosi), alterazioni del colore dell'iride, epiteliopatia corneale, congiuntivite allergica e alterazioni del CCT. Secondo i risultati disponibili successivamente al primo anno di follow-up, 12 dei 69 occhi considerati eleggibili sono stati esclusi dall'analisi di sicurezza, perché non più sottoposti a trattamento chirurgico (n=4) e per mancato trattamento con i farmaci in studio (n=8). Pertanto, nell'analisi di sicurezza sono stati inclusi 57 occhi relativi a 22 pazienti per i quali entrambi gli occhi sono risultati eleggibili e per 13 pazienti solo 1. Inoltre, sono stati esclusi 4 occhi per l'analisi di efficacia perché non trattati secondo le procedure del protocollo e altri 2 occhi per mancato

follow-up. Di conseguenza, i risultati di efficacia in itinere dopo un anno di trattamento fanno riferimento a 51 occhi inclusi. L'età media dei pazienti arruolati è di 4.0 anni (SD 3.8), la maggior parte di essi è di sesso maschile (62.9%) e di origine caucasica (91.4%). La PI media prima dell'intervento chirurgico era di 27,9 mm Hg (da 20,0 a 46,0 mm Hg). Il tempo medio tra il trattamento chirurgico e la valutazione al basale è stata di 17 mesi (SD, 26; da un minimo 1 al massimo di 90 mesi). I valori di PI al basale erano compresi tra 22-26 mmHg con un valore medio pari a 23.6 mmHg (SD 1.5), il valore medio di CCT era di 561  $\mu$ m (SD 49) compreso tra 485 e 674  $\mu$ m. Successivamente al primo anno di follow-up, 43 dei 51 occhi inclusi nelle analisi di tale studio sono stati considerati come "responders" (84.3%; IC 95% 74.3-94.3): 29 occhi sono stati trattati con latanoprost, 11 occhi con latanoprost (1 volta/die) combinato con dorzolamide (2 volte/die), mentre solo 3 occhi sono stati trattati con dorzolamide (3 volte/die). La responsività al trattamento non è risultata influenzata dalla gravità del glaucoma, intesa come valori di CCT, PI, e diametro corneale al momento del trattamento chirurgico, ma dall'età del paziente al momento del trattamento chirurgico. Infatti, 6 degli 8 occhi "nonresponder" (75%) erano caratterizzati da esordio precoce della patologia (odds ratio, 6.46; 95% CI, 1.15-36.46; P=0.0345). La media di rilevamenti della PI durante il primo anno è stato di 6 (SD, 1, minimo al massimo, 4 a 7) nei "responders" e 3 (SD, 1; minimo al massimo, 2 a 3) "nonresponder". Nel gruppo di pazienti in monoterapia con latanoprost, dopo un anno la riduzione media della PI è stata di 8.7 mmHg (SD 2.2), in un range compreso tra 3.0 e 13.0 mmHg. In accordo al protocollo, i pazienti insufficientemente responsivi al latanoprost sono stati trattati anche con dorzolamide somministrato 2 volte/die. In questo specifico gruppo, la riduzione media della PI è stata di 7.5 mmHg (SD 1.4), in un range compreso tra 6.0 e 10.0 mmHg. Infine, al termine del primo anno di follow-up, solo 3 pazienti risultano in trattamento monoterapico con dorzolamide somministrato 3 volte/die. In riferimento a tali pazienti la riduzione media della PI è stata di 8.7 mmHg (SD 2.1), in un range compreso tra 7.0 e 11.0 mmHg. Inoltre, in termini di valori di CCT non sono emerse differenze statisticamente significative in nessuno dei 3 gruppi di pazienti. In particolare, il valore medio di CCT nel gruppo di pazienti in trattamento monoterapico con latanoprost al basale era di 557  $\mu$ m, diminuendo di 2.6  $\mu$ m (0.4%), mentre il valore medio di CCT nel gruppo di pazienti in terapia combinata latanoprost/dorzolamide era di 562  $\mu$ m, diminuendo di 5.8  $\mu$ m (0.9%). Infine, il valore medio di CCT nel gruppo di pazienti in trattamento monoterapico con dorzolamide era di 520  $\mu$ m, diminuendo di 6.7  $\mu$ m (1.6%). Per quel che concerne l'analisi di sicurezza, ipertricosi di grado moderato è stata osservata in 14 occhi (24.6%): 12 durante monoterapia con latanoprost e 2 durante la terapia combinata. Epiteliopatia corneale di grado moderato è stata osservata in 16 occhi (28,1%): 12 di questi trattati con latanoprost monoterapia, 2 con la terapia di combinazione e 2 con dorzolamide in monoterapia. Infine, non è stato registrato nessuna sospensione dello studio causato da insorgenza di AE.

I risultati disponibili in seguito al primo anno di follow-up dello studio GIPSy hanno evidenziato che latanoprost risulta un'opzione terapeutica efficace in pazienti con GPP sottoposti a singola procedura chirurgica. Se il controllo della PI non risulta sufficiente con il trattamento monoterapico con latanoprost, la somministrazione combinata di latanoprost e dorzolamide può ulteriormente ridurre la PI. Per quel che concerne il trattamento monoterapico con dorzolamide, a causa del numero limitato di pazienti sottoposti a tale trattamento, i risultati di efficacia e sicurezza ad esso riferiti non risultano essere conclusivi, pertanto saranno valutati dopo i complessivi 3 anni di follow-up previsti per lo studio GIPSy, al termine del quale i relativi profili di efficacia e sicurezza potranno essere certamente più completi. Infine, dai dati preliminari attualmente disponibili è emerso che la responsività al trattamento non risulta influenzata dalla gravità del glaucoma, né dalla tipologia di intervento chirurgico cui il paziente è stato precedentemente sottoposto, bensì da un esordio della patologia più o meno precoce. Infine, rispetto ai dati di sicurezza, è emerso che latanoprost e dorzolamide, in monoterapia o in associazione, risultano generalmente ben tollerati, data la mancata insorgenza di alcun eventi avversi gravi né sistemici né locali.

**Riferimento bibliografico:**

Quaranta L, Biagioli E, Riva I, Galli F, Poli D, Rulli E, Katsanos A, Longo A, Uva MG, Torri V, Weinreb RN. The Glaucoma Italian Pediatric Study (GIPSy): 1-Year Results.

J Glaucoma. 2017 Nov;26(11):987-994. doi: 10.1097/IJG.0000000000000773.

## **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/edicola\\_virtuale](http://www.sifweb.org/edicola_virtuale)

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. Fausto Chiazza (Università di Torino) Dott.ssa Benedetta Ferrara Dott.ssa Sara Ferraro Dott.ssa Concetta Rafaniello (Seconda Università di Napoli) Dott.ssa Cristina Scavone (Università della Campania) Dott.ssa Emanuela Salvatorelli (Univ. Campus Bio-Medico Roma) Dott. Marco Tuccori (Azienda Ospedaliera e Università di Pisa)

### **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/>, 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.

---

---