



Newsletter numero 224 del 15.12.2017

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

- Polipillola, ipertensione e aderenza al trattamento: la strategia vincente?
- Follow-up a lungo termine di uno studio randomizzato su una combinazione di interferone e glatiramer acetato nella sclerosi multipla: efficacia e sicurezza a 7 anni
- Efficacia e sicurezza del nivolumab nella pratica clinica quotidiana nel trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule: uno studio olandese
- Uno studio randomizzato in doppio cieco dimostra l'efficacia dell'agopuntura con il veleno d'api per trattare la lombalgia
- Efficacia e sicurezza del vaccino antipertosse nelle donne in gravidanza - revisione sistematica dei trials controllati randomizzati e degli studi osservazionali
- Somministrazione di rituximab dopo trapianto di cellule staminali in pazienti con linfoma mantellare
- Terapia neoadiuvante a base di trastuzumab, pertuzumab e chemioterapia vs trastuzumab emtansine e pertuzumab in pazienti con carcinoma della mammella HER2-positivo (KRISTINE): risultati di uno studio clinico randomizzato, multicentrico, condotto in aperto, di fase III
- Effetto della sertralina sui sintomi depressivi in pazienti affetti da malattia renale cronica non dializzati: studio clinico randomizzato e controllato - CAST
- Trattamento del dolore associato all'endometriosi con elagolix, un antagonista orale dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH): risultati di due studi clinici di fase III

Polipillola, ipertensione e aderenza al trattamento: la strategia vincente?

A cura della Dott.ssa Benedetta Ferrara

L'ipertensione è un importante fattore di rischio per morte prematura a livello globale. Il trattamento dell'ipertensione ha come obiettivi il raggiungimento di livelli di pressione sanguigna ottimali e la riduzione degli eventi cardiovascolari e della mortalità. Tra i regimi terapeutici vi sono gli *angiotensin-converting-enzyme* (ACE)-inibitori, gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, i β -bloccanti, gli inibitori dei canali del calcio (CCBs) e i diuretici. Le linee guida ESH-ESC 2013 hanno suggerito di utilizzare un trattamento con i precedenti farmaci in associazione.

L'intervento farmacologico è richiesto quando la pressione sistolica è >160 mm Hg e l'obiettivo è il raggiungimento di un valore <140 mm Hg.

Nella pratica cardiologica corrente, i maggiori ostacoli nella cura dei pazienti con ipertensione sono rappresentati dalle comorbidità e dalla ridotta aderenza ai trattamenti farmacologici.

In questa *review* sono riportati i dati di studi clinici e le principali osservazioni riguardanti l'aderenza, la riduzione del rischio cardiovascolare e la sicurezza della polipillola nel trattamento dell'ipertensione.

Il trattamento dell'ipertensione può essere complicato da diverse comorbidità (diabete mellito, malattie renali o cardiovascolari) e risulta perciò difficile. Recenti linee guida internazionali consigliano di iniziare il trattamento quando i valori di pressione sanguigna sono ≥ 140 mm Hg per la sistolica e ≥ 90 mm Hg per la diastolica, per ridurre questi valori. In questi pazienti la terapia può cominciare con qualunque trattamento anti-ipertensivo, come gli ACE-inibitori o i sartani.

Nei pazienti con malattie renali diabetiche e proteinuria, le linee guida raccomandano una riduzione della pressione sistolica ad un valore <130 mm Hg. Ci sono varie controversie sulle raccomandazioni per i pazienti con emodialisi ipertensiva, poiché non è chiaro il valore ottimale di pressione da raggiungere.

Per quanto riguarda le malattie cardiovascolari, lo studio SPRINT ha mostrato che tra i pazienti ad alto rischio, raggiungere valori di pressione sistolica <120 mm Hg, rispetto a <140 mm Hg, portava a più bassi indici di eventi cardiovascolari. In questo gruppo di pazienti, la riduzione del rischio cardiovascolare dipendeva dall'appropriata selezione del trattamento, più che dal raggiungimento della pressione sanguigna ottimale.

In particolare, per i pazienti con fibrillazione atriale e rapida risposta ventricolare, le linee guida ESH/ESC raccomandano l'uso di β -bloccanti e inibitori dei CCBs. Gli ACE-inibitori e i sartani hanno dimostrato efficacia nel ridurre il rischio di una nuova comparsa di fibrillazione atriale. Gli ACE-inibitori e i β -bloccanti hanno mostrato un'efficacia superiore in pazienti con infarto del miocardio. I β -bloccanti e i CCBs sono preferibili nel trattamento di angina sintomatica.

La non-aderenza al trattamento anti-ipertensivo può influenzare gli *outcomes* clinici e rappresenta uno dei maggiori fattori di rischio per le complicazioni cardiovascolari, soprattutto nei pazienti con comorbidità. Di conseguenza, massimizzare l'aderenza al trattamento anti-ipertensivo è uno dei principali obiettivi per meglio controllare l'*outcome* clinico nei pazienti con ipertensione. Tra i fattori associati alla non-aderenza vi sono la giovane età, il trattamento farmacologico multiplo, o il fatto di essere un nuovo utilizzatore del farmaco, come evidenziato da uno studio coorte.

Un altro studio coorte retrospettivo ha riportato una relazione significativa tra i trattamenti anti-ipertensivi e anti-dislipidemicici ed il numero di medici prescrittori, suggerendo che la continuità del trattamento può essere migliorata minimizzando il numero di medici prescrittori per il paziente e assicurando una coordinazione ottimale tra di essi.

Uno studio prospettico italiano ha valutato l'aderenza al trattamento anti-ipertensivo in 347 pazienti. Questi ultimi sono stati assegnati a random alla monoterapia con ACE-inibitori, sartani, CCBs, β -bloccanti o diuretici. Dopo un *follow-up* di 24 mesi, la persistenza del trattamento risultava maggiore tra gli ACE-inibitori ed i sartani, rispetto agli altri.

Sono stati presi in esame diversi interventi per migliorare l'aderenza, come la semplificazione dei regimi farmacologici, l'educazione ed il supporto al paziente, e lo sviluppo di programmi di salute per l'assistenza ai pazienti.

Uno studio randomizzato ha valutato l'efficacia di un intervento del farmacista per migliorare l'aderenza al trattamento nei pazienti ipertesi. 532 pazienti sono stati selezionati da tre cliniche ambulatoriali ospedaliere e randomizzati per il normale trattamento o per un intervento del farmacista di 6 mesi. A 12 mesi, il 20% dei pazienti nel gruppo di intervento sono risultati non aderenti al trattamento, mentre il 30% dei pazienti nel gruppo di controllo sono risultati esserlo.

Sono state proposte nuove iniziative per promuovere l'aderenza al trattamento, come le *eHealth solutions* (comunicazione elettronica e tecnologia di informazione sulla salute) che hanno dimostrato di essere utili ed efficaci.

Un ulteriore metodo per migliorare l'aderenza è l'associazione di farmaci anti-ipertensivi nella stessa formulazione farmaceutica.

Un'aderenza elevata al trattamento anti-ipertensivo può ridurre sia le complicazioni ed i ricoveri, sia gli effetti collaterali causati dalla terapia. Per questo, educare i pazienti al regime terapeutico è una sfida importante che richiede attenzione da parte di tutti coloro che lavorano nell'assistenza sanitaria.

Al giorno d'oggi, le polipillole derivate da una combinazione multipla a dose fissa (FDC) sono disponibili con componenti attivi differenti. In generale, ogni polipillola è composta da una statina, un anti-aggregante piastrinico ed un agente anti-ipertensivo.

Nel 2003, Wald e Law hanno proposto per la prima volta una combinazione contenente tre farmaci anti-ipertensivi di classi differenti a dose dimezzata, aspirina, statina e acido folico, per tutti gli individui >55 anni con malattia cardiovascolare. Gli autori hanno stimato che la polipillola, rispetto al placebo, riduceva gli eventi di ischemia cardiaca dell'88% e gli ictus dell'80%, suggerendo inoltre che la polipillola potrebbe essere utilizzata senza considerare fattori di rischio concomitanti. Più di 10 anni dopo, gli stessi autori hanno condotto uno studio randomizzato in doppio cieco placebo-controllato su una polipillola in individui >50 anni senza una storia di malattia cardiovascolare e hanno confrontato le riduzioni con quelle previste dalle stime pubblicate sugli effetti dei farmaci individuali. Dopo 12 settimane, la polipillola ha riportato le riduzioni previste sulla pressione sanguigna.

Un altro studio importante è stato il TIPS, che ha previsto la randomizzazione di 2053 pazienti tra 45 e 80 anni senza malattie cardiovascolari e con almeno un fattore di rischio, al trattamento con la *Polycap*, costituita da tiazide, atenololo, ramipril, simvastatina e aspirina, o con 8 altri gruppi di farmaci somministrati per 12 settimane. Rispetto ai pazienti che non avevano ricevuto farmaci anti-ipertensivi, quelli che avevano ricevuto la *Polycap* hanno riportato una riduzione di pressione sistolica e diastolica rispettivamente di 7.4 e 5.6 mm Hg.

In uno studio in doppio cieco placebo-controllato, 475 partecipanti senza malattia cardiovascolare o fattori di rischio, tra i 50 e i 79 anni, sono stati randomizzati al trattamento con una pillola FDC o placebo per 12 mesi. Lo studio ha mostrato che la polipillola risultava associata a delle riduzioni statisticamente significative nei valori di pressione sanguigna.

Nello studio randomizzato in doppio cieco placebo-controllato PILLpilot, 378 individui con rischio intermedio di sviluppare malattie cardiovascolari sono stati randomizzati al trattamento con una FDC o placebo per 12 settimane. Il gruppo trattato con la polipillola ha riportato una riduzione media di pressione sistolica di 10 mm Hg.

Il secondo studio TIPS ha selezionato invece 518 pazienti e ha dimostrato che una *Polycap* a dose intera era in grado di ridurre la pressione sistolica rispetto ad una a bassa dose dopo 8 settimane.

Più recentemente, lo studio UMPIRE ha confrontato un trattamento basato sulla polipillola con il normale trattamento in partecipanti con malattia cardiovascolare. La pillola FDC conteneva aspirina (75mg), simvastatina (40mg), lisinopril (10mg) e atenololo (50mg) o idroclorotiazide (12.5mg). Dopo un follow-up di 15 mesi, la polipillola ha migliorato l'aderenza al trattamento con una riduzione di pressione sistolica di 2.6 mm Hg rispetto all'altro gruppo.

Lo studio FOCUS di fase 1 ha valutato i fattori di rischio che interferiscono con l'aderenza ai trattamenti cardiovascolari per la prevenzione secondaria dopo un infarto acuto del miocardio.

Inoltre, 695 pazienti sono stati assegnati a random alla polipillola, contenente aspirina, simvastatina e ramipril, o ai tre farmaci somministrati separatamente. Dopo 9 mesi, l'aderenza al trattamento è risultato superiore nel gruppo trattato con la polipillola.

Nello studio IMPACT, 513 pazienti sono stati randomizzati per il trattamento con una FDC o per il normale trattamento. Dopo 12 mesi, è stata osservata una maggiore aderenza al trattamento nel gruppo di pazienti trattati con la FDC.

Lo studio GAP ha mostrato risultati simili. Dopo 18 mesi, è stata osservata un'aderenza al trattamento maggiore nel gruppo di pazienti in cura con la polipillola rispetto alla terapia convenzionale.

Nello studio PAINT è stato osservato che una tripla combinazione con un ACE-inibitore, un CCB e un diuretico consente di ottenere un controllo ottimale della pressione sanguigna.

In pazienti con ipertensione resistente, lo studio PIANIST ha riportato che il trattamento con perindopril/indapamide e un CCB permetteva un controllo ottimale della pressione nel 72% dei pazienti.

Lo studio randomizzato TEMPUS ha coinvolto 78 pazienti, assegnati al trattamento con la polipillola al mattino, alla sera o all'uso di agenti singoli assunti in momenti diversi. I risultati hanno mostrato che il trattamento con la polipillola era associato ad un'aumentata aderenza; inoltre, i pazienti che assumevano la polipillola risultavano più predisposti a continuare il trattamento.

Recentemente, 21 pazienti con ipertensione non trattata sono stati assegnati ad uno studio randomizzato placebo-controllato in doppio cieco su una *quadpill* (una capsula singola contenente tre farmaci che abbassavano la pressione sanguigna ognuno ad un quarto della dose). Dopo 12 mesi, il 100% dei pazienti trattati con questa pillola hanno raggiunto valori di pressione di 140/190 mm Hg.

Riguardo la sicurezza, gli studi menzionati hanno mostrato che gli eventi avversi più frequenti associati alla polipillola erano gli stessi osservati con i singoli farmaci assunti da soli.

In conclusione, rispetto agli studi placebo-controllati, gli studi che confrontavano la terapia con la polipillola con il normale trattamento hanno evidenziato che la polipillola è in grado di ridurre la pressione sistolica. In accordo con ciò, una meta-analisi di 3140 pazienti in 6 paesi che combinava dati ottenuti da tre studi clinici sulla polipillola in pazienti con malattie cardiovascolari o ad altro rischio, ha mostrato che, rispetto al trattamento convenzionale, i partecipanti con la pillola FDC riportavano una più alta aderenza al trattamento combinato ed una pressione sistolica più bassa di 2.5 mm Hg.

In conclusione, la polipillola ha dimostrato di essere in grado di aumentare l'aderenza al trattamento in tutti i pazienti con malattie cardiovascolari, riducendo inoltre i fattori di rischio. Al momento, l'uso della polipillola può rappresentare una strategia vincente per i pazienti con ipertensione, comorbidità e non-aderenza al trattamento, anche se sono necessari altri studi per meglio studiarne il ruolo nella pratica clinica.

Parole chiave: polipillola, ipertensione, pressione sanguigna

Conflitto di interessi:

Gli autori non hanno riportato conflitti d'interesse.

Riferimenti bibliografici:

Cimmaruta D, Lombardi N, Borghi C, Rosano G, Rossi F, Mugelli A. *Polypill, hypertension and medication adherence: The solution strategy?* 2017, International Journal of Cardiology, *In press*.

Follow-up a lungo termine di uno studio randomizzato su una combinazione di interferone e glatiramer acetato nella sclerosi multipla: efficacia e sicurezza a 7 anni

A cura del Dott. Fausto Chiazza

Lo studio CombiRx è stato uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, che ha confrontato una combinazione di interferone beta-1a (IFN) e glatiramer acetato (GA) rispetto ai singoli trattamenti nella terapia della sclerosi multipla recidivante-remittente (RRMS) nell'arco di tre anni.

La combinazione di questi due agenti, le terapie per la MS più comunemente prescritte all'inizio dello studio, non ha raggiunto l'*outcome* primario di ridurre il rischio di ricadiva rispetto a GA, la migliore delle due monoterapie. Sia la combinazione che il GA erano superiori a IFN nella riduzione delle ricadute. Non ci sono state differenze significative tra i gruppi per tempo di ricaduta, sviluppo della disabilità confermata o MSFC. La combinazione era tuttavia risultata superiore all'uno o all'altro agente nel ridurre l'attività di nuove lesioni e il volume d'accumulo di lesioni totali in risonanza magnetica (Lublin, F.D. *et al.* Ann. Neurol. 73 (3), 327-340.).

Questo rapporto valuta se i benefici in risonanza magnetica osservati a tre anni nello studio CombiRx si sono tradotti in differenze cliniche in una coorte studiata più a lungo (7 anni).

CombiRx aveva arruolato 1008 partecipanti da gennaio 2005 ad aprile 2009. A tutti i partecipanti venivano somministrate 8 iniezioni settimanali: GA 20 mg è stato somministrato per via sottocutanea giornalmente e l'IFN 30 µg è stato somministrato per via intramuscolare settimanalmente, con preparazioni placebo corrispondenti fornite dai rispettivi produttori. Dopo l'arruolamento, i partecipanti sono stati seguiti ogni 12 settimane con valutazioni neurologiche da un medico curante e da un clinico esaminante, entrambi ciechi rispetto al trattamento. Le valutazioni delle ricadute sono state verificate ogni 12 settimane e, se necessario, gli esami EDSS sono stati effettuati ogni 12 settimane nello studio principale fino al mese 42 e successivamente ogni 6 mesi nell'estensione. La MSFC è stata eseguita trimestralmente nello studio principale e annualmente nello studio di estensione. La RM è stata eseguita all'inizio dello studio, ai mesi 6, 12, 24, 36, 48 e 60 e alla fine dello studio (EOS) nell'estensione.

L'*outcome* primario dello studio principale era il tasso di ricidive annualizzato (ARR), con 3 definizioni di esacerbazione determinate centralmente in base alla valutazione delle ricadute e ai dati EDSS forniti dal centro: esacerbazioni definite dal protocollo (PDE), esacerbazioni non definite dal protocollo (NPDE) e sospetti di riacutizzazioni (SE), che differiscono per il tempo di conferma EDSS e cambiamento in EDSS.

Un peggioramento confermato è stato definito come un aumento minimo di 1,0 dell'EDSS dal basale se l'EDSS al basale era $\leq 5,0$, o l'aumento minimo di 0,5 per un basale $\geq 5,5$, confermato a 2 visite trimestrali nella fase di estensione. Il tempo di peggioramento confermato è stato valutato l'inizio della prima insorgenza registrata e solo la prima occorrenza di peggioramento è stata utilizzata per le analisi.

Il punteggio MSFC è stato determinato centralmente utilizzando la popolazione di base dello studio come standard di riferimento in conformità con il protocollo specificato dal manuale di formazione MSFC.

La risonanza magnetica del cervello con e senza contrasto è stata acquisita utilizzando un protocollo standardizzato e un approccio semiautomatico di elaborazione e segmentazione. In questo sistema di analisi multimodale il volume totale della lesione è definito come la somma delle componenti del volume delle lesioni T1-iperintense e T2-iperintense. L'attività combinata di lesione unica (CUA) è stata definita come la somma del numero di nuove lesioni potenziate ad una determinata sessione di *imaging* e il numero di nuove lesioni T2 non potenziate o non potenziate sostanzialmente ingrandite con riferimento alla sessione di scansione immediatamente precedente, in cui le immagini di nuove lesioni non potenziate o sostanzialmente ingrandite sono state definite soggettivamente rispetto alle immagini della sessione di *imaging* precedente.

Lo stato libero da attività clinica (CAFS) è stato definito come partecipanti senza ricadute e senza un peggioramento confermato. Lo stato libero da attività della malattia (DAFS, a volte indicato anche come NEDA - nessuna attività patologica evidente) è stato definito come CAFS più nessuna nuova attività di risonanza magnetica (assenza di CUA).

La sicurezza è stata valutata trimestralmente registrando tutti gli eventi avversi sia gravi che non gravi. Nel 2008 è stato aggiunto il monitoraggio stimato della velocità di filtrazione glomerulare (eGFR). La sicurezza è stata monitorata da un valutatore di sicurezza esterno e dal DSMB.

Un totale di 1008 partecipanti sono stati randomizzati nello studio principale, dei quali 194 (19,2%) hanno lasciato lo studio prima del terzo anno. Degli 814 partecipanti che hanno completato lo studio principale, 687 (84,4%) sono entrati nell'estensione e 584 (85,0%) partecipanti l'hanno completata presentandosi ad una visita EOS durante il periodo tra novembre 2011 e aprile 2012.

I tempi medi e mediani durante lo studio, compresi sia la fase principale che di estensione, rispetto al basale erano entrambi di 3,9 anni.

L'ARR era simile per tutte le definizioni di recidiva adottate. Dopo aggiustamento in funzione dell'età, non ci sono state differenze statistiche tra i gruppi di trattamento.

Le percentuali assolute del peggioramento della malattia sono state, nella fase di estensione, 5.5% per la combinazione, 6.6% per IFN e 6.9% per GA.

La combinazione di IFN + GA aveva un numero medio più basso di lesioni Gd⁺ durante l'intero studio rispetto all'IFN ($p < 0,003$); IFN e GA non sono risultati diversi ($p = 0,24$).

La combinazione ha riportato un conteggio delle lesioni cumulative CUA più basso rispetto al singolo IFN, ($p = 0,001$), quando aggiustato per l'età di riferimento.

Una volta aggiustata per l'età iniziale, la combinazione ha avuto un aumento più basso della variazione percentuale rispetto al basale nel volume totale della lesione rispetto a IFN e GA da soli ($p = 0,03$, $p = 0,0006$, rispettivamente).

Non c'erano differenze nella percentuale di partecipanti che erano liberi da attività clinica (CAFS: senza PDE e senza peggioramento), fino agli anni 3, 4 e 6 (tutti $p > 0,15$). Quando si incorporava l'attività in risonanza magnetica, la combinazione aveva una più alta percentuale di partecipanti DAFS (senza PDE, nessun peggioramento, nessuna CUA) rispetto al singolo agente agli anni 3 e 4 ($p = 0,001$, $p = 0,014$) ma non all'anno 6 ($p = 0,10$). Durante l'estensione non sono emersi nuovi problemi di sicurezza.

La combinazione di GA e IFN non ha prodotto un beneficio clinico significativo per l'intera durata dello studio. L'effetto precedente sulla riduzione dell'attività di risonanza magnetica non ha comportato un vantaggio clinico successivo. La combinazione ha mostrato un vantaggio prolungato nel ridurre lo stato libero da attività della malattia.

Parole chiave: Sclerosi Multipla, Follow-up, interferone e glatiramer

Conflitti d'interesse: Fred Lublin, MD, ha ricevuto commissioni / costi di consulenza per attività non CME / CE da Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Biogen, EMD Serono, Novartis, Teva Neuroscience, Actelion, Sanofi / Genzyme, Acorda, Questcor / Mallinckrodt, Roche / Genentech, MedImmune, Osmotica, Xenoport, Receptos / Celgene, Forward Pharma, Akros, TG Therapeutics, AbbVie, Toyama, Amgen, Medday, Atara Biotherapeutics, Polypharma, Pfizer, Johnson & Johnson, Revalesio, Coronado Bioscience e Bristol-Myers Squibb; ha prestato servizio negli uffici dei relatori per Genentech / Roche e Genzyme / Sanofi; ha effettuato ricerche su contratto per Acorda, Biogen, Novartis, Teva Neuroscience, Genzyme, Xenoport e Receptos; è il co-capo redattore di Sclerosi Multipla e Disturbi Correlati; e ha un interesse di proprietà in Cognition Pharmaceuticals.

Stacey S. Cofield, PhD, Gary Cutter, PhD, ha partecipato a comitati di monitoraggio dati e sicurezza per AMO Pharma, Apotek, Gilead Pharmaceuticals, Horizon Pharmaceuticals, Modigenetech / Prolor, Merck, Merck / Pfizer, Opko Biologics, Neuren, Sanofi-Aventis, Reata Pharmaceuticals, Receptos / Celgene, Teva Pharmaceuticals, NHLBI (Protocol Review Committee) e NICHD (OPRU Oversight Committee); ha ricevuto onorari di consulenza da e / o serviti in uffici di relatori e consigli consultivi scientifici per Cerespir, Genzyme, Genentech, Innate Therapeutics, Janssen Pharmaceuticals, Klein-Buendel Incorporated, MedImmune, Medday, Nivalis, Novartis, Opexa Therapeutics, Roche, Savara, Somahlution, Teva Pharmaceuticals, Transparency Life Sciences e TG Therapeutics; ed è presidente di Pythagoras, Inc., una società di consulenza privata con sede a Birmingham, AL. Tarah Gustafson, non ha nulla da rivelare. Stephen Krieger, MD, Consulting / Advisory Board: Acorda Therapeutics; Bayer Healthcare; Biogen Idec; EMD Serono; Genentech, Inc.; Genzyme Corporation; Novartis; Takeda Pharmaceuticals; e Teva Pharmaceuticals. Conferenze commerciali non promozionali: Genzyme Corporation e Biogen Idec. Dott. Ponnada A. Narayana, PhD, non ha nulla da rivelare Flavia Nelson, MD, non ha nulla da rivelare Amber R. Salter, PhD, non ha nulla da rivelare Jerry S. Wolinsky, MD, ha ricevuto, entro lo scorso anno, spese di consulenza da AbbVie, Alkermes, Bayer HealthCare, Forward Pharma, MedDay, Novartis, Roche Genentech, Sanofi Genzyme, Takeda e Teva. Le royalties del centro di scienze mediche dell'Università del Texas a Houston per gli anticorpi monoclonali sono state concesse in licenza a Chemicon International.

Riferimenti bibliografici: Lublin FD, Cofield SS, Cutter GR, Gustafson T, Krieger S, Narayana PA, Nelson F, Salter AR, Wolinsky JS. *Long-term follow-up of a randomized study of combination interferon and glatiramer acetate in multiple sclerosis: Efficacy and safety results up to 7 years.* Mult Scler Relat Disord. 2017 Nov;18:95-102.

Efficacia e sicurezza del nivolumab nella pratica clinica quotidiana nel trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule: uno studio olandese*A cura del Prof Domenico Motola*

La terapia farmacologica del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) ha dimostrato grandi progressi negli ultimi anni soprattutto grazie all'introduzione dell'immunoterapia. Attualmente sono disponibili 3 farmaci, il nivolumab, il pembrolizumab e l'atezolizumab, sebbene gran parte dell'esperienza clinica riguardi il nivolumab. Si tratta di un anticorpo monoclonale umano che blocca il recettore PD-1 restaurando l'attività citotossica dei linfociti T contro le cellule tumorali. Il farmaco ha dimostrato maggiore efficacia verso docetaxel clinica in vari sottotipi istologici, squamosi e non squamosi, di NSCLC con incremento significativo della sopravvivenza complessiva (OS). Tra l'autorizzazione da parte dell'EMA e la rimborsabilità in olanda, il nivolumab è stato fornito dalla ditta produttrice nell'ambito di un programma di uso compassionevole dall'Agosto 2015. Il trattamento centralizzato dei pazienti nell'ambito dell'uso compassionevole e dopo nell'ambito della normale pratica clinica ha consentito di osservare l'efficacia e la sicurezza di questo farmaco nella normale pratica clinica.

L'obiettivo del presente manoscritto è quello di presentare i dati di efficacia e sicurezza del nivolumab nel trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule sulla base dei dati raccolti nella normale pratica clinica.

A partire da Agosto 2015 il nivolumab è stato utilizzato per uso compassionevole in 8 ospedali olandesi. I pazienti con NSCLC metastatico in progressione dopo la terapia di prima linea sono stati inizialmente valutati per l'eleggibilità a partecipare a studi clinici e, successivamente, sono stati avviati all'uso compassionevole di nivolumab. I criteri per l'accesso al programma erano la progressione dopo terapia di prima linea, un valore ECOG-PS tra 0 e 1 allo screening, l'assenza di patologie autoimmuni, non essere eleggibili per studi clinici e una aspettativa di vita tale da poter raggiungere una risposta al trattamento. Dopo il regolare ingresso in commercio del nivolumab i criteri di selezione sono stati meno rigidi aumentando la tipologia di pazienti potenzialmente trattabili. Il farmaco è stato somministrato alla dose di 3 mg per kg di peso corporeo ogni due settimane, mentre nei pazienti con peso corporeo tra 60 e 100 kg la dose è stata pari a 240 mg ogni due settimane. La valutazione della patologia è stata eseguita al basale mediante TAC prima dell'inizio del trattamento e poi ogni 3 mesi. Successivamente, è stata introdotta una modifica al protocollo e la valutazione è stata fatta a 6 settimane, ovvero 3 cicli di trattamento, nei primi 3 mesi di trattamenti e successivamente ogni 3 mesi fino a progressione.

La valutazione dell'efficacia è stata basata sulla valutazione della sopravvivenza complessiva (OS) e sulla sopravvivenza libera da progressione (PFS). I pazienti arruolati sono stati suddivisi in sottogruppi in base al genere, sottotipo istologico di tumore, abitudine al fumo o no, valore ECOG-PS 0-1 oppure 2-4, presenza di metastasi cerebrali e precedente risposta alle terapie a base di platino. La sicurezza è stata valutata mediante visite di routine, analisi di laboratorio entro 24 prima di ogni somministrazione, e raccolta di tutti gli altri eventi avversi.

Da agosto 2015 a marzo 2016 è stato richiesto l'uso compassionevole di nivolumab per 172 pazienti, di cui 133 effettivamente sottoposti a trattamento. Da marzo 2016, altri 115 pazienti hanno ricevuto la terapia a base di nivolumab. Il follow-up medio è stato di 147 giorni, con una media di 6 dosi di farmaco somministrate. Alla chiusura dello studio (ottobre 2016), 63 pazienti (il 25% del totale) era ancora in trattamento. L'età media dei pazienti era di 63 anni e il 54,8% era di sesso maschile. L'80,7% era stato fumatore e il 22,6% del campione presentava metastasi cerebrali prima dell'inizio del trattamento. Il 66,5% presentava un adenocarcinoma e nel 22,2% dei casi una forma squamosa. La maggior parte dei pazienti presentava un ECOG-PS tra 0 e 1. La OS media calcolata è stata di 10 mesi. Il dato è risultato statisticamente significativo nei pazienti con ECOG-PS inferiore a 2 rispetto a i pazienti con valore superiore a 2 (12,5 vs 4,5 mesi, $p < 0,001$) e in pazienti con patologia sensibile alla terapia di prima linea con doppietta a base di derivati del platino (13,1 mesi vs 5,0 mesi, $p < 0,001$). Le altre variabili, genere, fumo, sottotipo istologico e altri, non hanno dimostrato differenze. Per quanto concerne la sicurezza del farmaco, 45 pazienti (18%) hanno manifestato reazioni avverse da farmaco, in particolare ipotiroidismo (seguito in 6 casi da ipertiroidismo), polmoniti, colite ed epatite. La maggior parte di tal ADR sono state di grado 1 o 2, mentre

quelle più severe (grado 3-5) si sono manifestate nel 6% dei pazienti. Un paziente è deceduto a seguito di una infezione micotica sistemica da immunosoppressione seguita al trattamento con nivolumab.

I risultati di questa analisi retrospettiva basata su dati della pratica clinica quotidiana non hanno mostrato differenze rispetto ai dati della sperimentazione clinica pre-registrativa in termini di efficacia e sicurezza del nivolumab nel trattamento del NSCLC. Inoltre non sono state identificate differenze di risposta tra i pazienti arruolati nell'uso compassionevole rispetto a coloro che sono stati trattati dopo la commercializzazione del farmaco. Le analisi per sottogruppi hanno evidenziato che un buon performance status (ECOG-PS inferiore a 2) all'inizio del trattamento si correla con una sopravvivenza complessiva significativamente maggiore. I pazienti con NSCLC resistente alla precedente terapia con derivati del platino hanno ricevuto un minor beneficio dalla terapia con nivolumab, infatti sia la OS sia la PFS sono state più brevi rispetto ai pazienti che avevano risposto alla doppietta a base di platino. Ciò potrebbe essere spiegato in base a una diversa biologia tumorale (crescita, metastatizzazione). La presenza di metastasi cerebrali non ha influito sulla risposta al nivolumab e ciò potrebbe dipendere dalla attività intracranica dimostrata dal farmaco.

In conclusione, i risultati dello studio sono sovrapponibili a quelli delle sperimentazioni cliniche precedenti in termini di efficacia e sicurezza e suggeriscono quindi che il nivolumab è un'ulteriore linea di trattamento efficace e sicura per i pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule in buono stato di salute generale.

Parole chiave

Nivolumab, NSCLC, efficacia, sicurezza, real life.

Conflitti d'interesse

Non dichiarati.

Riferimento bibliografico

Schouten RD, Muller M, de Gooijer CJ, Baas P, van den Heuvel M. Real life experience with nivolumab for the treatment of non-small cell lung carcinoma: Data from the expanded access program and routine clinical care in a tertiary cancer centre-The Netherlands Cancer Institute. Lung Cancer. 2017 Nov 17. pii: S0169-5002(17)30569-X. doi: 10.1016/j.lungcan.2017.11.012.

Uno studio randomizzato in doppio cieco dimostra l'efficacia dell'agopuntura con il veleno d'api per trattare la lombalgia

A cura della Dott.ssa Lara Testai

La lombalgia cronica è una delle condizioni più disabilitanti che coinvolgono l'apparato muscolo-scheletrico, può durare dalle 7 alle 12 settimane ed ha il carattere di ricorrenza; studi epidemiologici dimostrano l'associazione con depressione, ansietà ed insonnia.

Il 36% dei pazienti con lombalgia ricorre alla terapia complementare e, secondo i risultati di una recente review sistematica, l'agopuntura può essere una valida soluzione.

A tal proposito, la farmaco-puntura è una nuova tecnica che sfrutta la combinazione di piante medicinali con l'agopuntura, e nel trattamento della lombalgia si ritiene che il veleno d'api possa potenziare l'analgesia ottenuta dall'agopuntura.

Gli autori riportano i risultati di un trial clinico in doppio cieco in cui i 54 pazienti arruolati (di età compresa tra 18 e 65 anni), in aggiunta all'analgesico loxonina (180mg/day), venivano sottoposti per 3 settimane a sei sessioni di agopuntura con il veleno d'api.

I pazienti erano divisi in due gruppi: reale agopuntura con veleno d'api (real AVA) e gruppo sham (sham AVA).

Il principale outcome considerato è stata la riduzione del fastidio, che è risultata significativa durante il trattamento sia nel gruppo real AVA che sham AVA, in particolare al termine delle tre settimane di trattamento nel gruppo real AVA il fastidio risultava significativamente ridotto se

confrontato con il gruppo sham AVA (-1,09, $p=0,0164$). Inoltre, durante il follow up a 4, 8 e 12 settimane la riduzione del fastidio si manteneva rispetto al periodo pre-trattamento, senza tuttavia evidenziare differenze tra i due gruppi.

Gli outcome secondari, considerati dagli autori, sono stati l'intensità di dolore, la disabilità, la depressione e la qualità della vita. Dopo le tre settimane di trattamento entrambi i gruppi riportavano una riduzione dell'intensità di dolore, più marcata nel gruppo real AVA; in particolare tale valore risultava significativamente ridotto rispetto allo sham AVA alla terza e quarta settimana (-0,95, $p=0,0486$). La depressione, misurata come beck's depression inventory, subiva una riduzione significativa durante tutto il periodo di trattamento e di follow up, ma la differenza statistica tra i due gruppi si osservava soltanto a tre settimane. Le disabilità si riducevano complessivamente in entrambi i gruppi, già dopo la prima settimana di trattamento (-7,67, $p=0,0085$), per tutto il periodo di trattamento e anche durante il follow up. Relativamente a questo outcome, il trattamento real AVA risultava in generale più efficace rispetto al gruppo sham AVA.

Infine, entrambi i gruppi mostravano un miglioramento della qualità della vita, con un incremento significativo per il gruppo real AVA rispetto allo sham AVA a quattro settimane.

Da notare che il gruppo sham AVA riportava risultati positivi e in certi casi significativi rispetto al periodo pre-trattamento, tali risultati sono giustificati dal fatto che i pazienti venivano sottoposti a sedute di agopuntura, tecnica dalle dimostrate proprietà analgesiche; comunque il trattamento con agopuntura al veleno d'api mostrava migliori vantaggi, soprattutto a tre e quattro settimane, ossia appena terminato il trattamento stesso.

Dunque lo studio conferma l'efficacia della tecnica dell'agopuntura con il veleno d'api per il trattamento della lombalgia cronica, che in questo caso è stata eseguita secondo l'incremento della dose di veleno di api. I benefici osservati possono essere legati al coinvolgimento di molteplici fattori, quali l'azione analgesica esplicata attraverso l'attivazione dei recettori alfa 2 adrenergici, l'azione antiinfiammatoria, legata all'inibizione delle COX2 e della produzione di citochine proinfiammatorie e la modulazione del sistema immunitario, attraverso la riduzione dell'espressione c-Fos. Infine gli eventi avversi riportati dai pazienti (22,2% nel gruppo real AVA e 14,8% nel gruppo sham AVA) sono stati di scarsa entità ed inferiori a quelli attesi sulla base della letteratura disponibile.

In conclusione questo studio dimostra l'efficacia della tecnica dell'agopuntura con iniezioni crescenti di veleno d'api somministrata in associazione alla terapia analgesica convenzionale per trattare il fastidio e l'intensità di dolore legati alla lombalgia.

Parole chiave: lombalgia cronica, agopuntura con veleno d'api, terapie complementari.

Fonte bibliografica: Efficacy of bee venom acupuncture for chronic low back pain: a randomized, double-blinded, sham-controlled trial. Seo B.K., Han K., Kwon O., Jo D.J., Lee J.H. *Toxins*, 2017, 9, 361.

Efficacia e sicurezza del vaccino antipertosse nelle donne in gravidanza – revisione sistematica dei trials controllati randomizzati e degli studi osservazionali

A cura della Dott.ssa Sara Ferraro e del Dott. Marco Tuccori

La pertosse rimane un problema sanitario di rilevanza mondiale, soprattutto nel contesto pediatrico. Sebbene i programmi di vaccinazione neonatale offrano un alto tasso di copertura, recentemente in molti paesi industrializzati si sono manifestati numerosi casi di pertosse. Di fatto, gli adulti affetti da pertosse possono essere fonte di infezione per i neonati con età inferiore a 2 mesi, non ancora vaccinati, ed esposti quindi ad un alto rischio di contrarre la malattia infettiva, nonché di sviluppare serie complicazioni, potenzialmente fatali, quali polmonite, convulsioni o danno cerebrale. L'immunizzazione materna è considerata una valida soluzione per difendere il neonato dall'infezione durante i primi due mesi di vita, sino alla vaccinazione, in quanto permetterebbe il trasferimento al bambino degli anticorpi materni contro la pertosse sia attraverso la placenta sia tramite il latte materno; inoltre, eviterebbe una possibile infezione materna a cui potrebbe essere esposto il neonato.

Questa revisione sistematica ha lo scopo di mettere in luce le molteplici evidenze a favore dell'efficacia e della sicurezza della vaccinazione contro la pertosse in gravidanza con particolare attenzione alla qualità degli studi disponibili. In particolare, l'obiettivo primario è stato quello di esaminare l'efficacia della vaccinazione materna contro la pertosse nel ridurre l'incidenza dell'insorgenza della malattia nel neonato, confrontata con placebo o assenza di immunizzazione. Gli obiettivi secondari sono stati: l'analisi dell'efficacia del vaccino sia nel ridurre le complicazioni associate alla pertosse nei neonati, sia nell'aumentare la risposta immunitaria di madre e figlio; la determinazione della sicurezza del vaccino prendendo in considerazione eventi avversi, correlabili al vaccino, insorti nelle madri e/o l'incidenza di complicazioni ostetriche o perinatali.

La ricerca è stata condotta utilizzando i dati aggiornati al 16 Maggio 2016 nei database bibliografici Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Medline, Embase e OpenGrey. I termini di ricerca includevano "pertosse", "tosse canina", "vaccino antipertosse", "vaccino contro tetano, difterite e pertosse", "gravidanza" e "perinatale". Le informazioni, selezionate grazie a modelli di estrazione specificatamente elaborati per questo lavoro di ricerca, sono state poi analizzate attraverso la metodica statistica di Mantel-Haenszel al fine di stimare il rapporto di rischio cumulativo (RRs) con intervallo di confidenza al 95% per tutti gli outcomes dicotomici, con esclusione di uno studio caso controllo, per cui è stata calcolata l'odds ratios (ORs).

I 15 articoli estratti dalla ricerca, rappresentavano 12 popolazioni di studio, e coinvolgevano un totale di 203835 coppie madre-figlio provenienti da Stati Uniti, Regno Unito, Belgio, Israele e Vietnam. Fra gli studi, due erano trials controllati randomizzati (RCTs), mentre gli altri erano di tipo osservazionale (nove studi di coorte e uno studio caso-controllo).

In molti studi sono state selezionate donne a basso rischio di complicazioni ostetriche, ad esempio gestanti senza evidenti problemi di salute, o donne con gravidanze singole. Alcuni studi di coorte prevedevano l'esclusione di nascite pre-termine, per altri, invece, questo era considerato un outcome d'interesse. Inoltre, donne con una recente storia di vaccinazione e/o di pertosse sono state escluse da alcuni studi, al fine di minimizzare qualsiasi potenziale elemento confondente in relazione agli anticorpi anti-pertosse.

Nella metà delle popolazioni in studio l'esposizione è stata l'immunizzazione durante la gravidanza con qualsiasi vaccino antipertosse (Tdap, TdaP-IPV). Per il vaccino Tdap, in alcuni studi, il confronto è stato placebo o un vaccino antitetanico, mentre in altri casi il confronto alle varie vaccinazioni è stato rappresentato dall'assenza di vaccinazione.

Indagini mirate a testare la vaccinazione materna durante le prime fasi della gestazione sono presenti in numero esiguo e, quindi, le evidenze in merito a efficacia e sicurezza sono scarse. Diversamente, i risultati ottenuti dalla ricerca, lasciano emergere che le vaccinazioni somministrate durante il periodo compreso fra la 19a e la 37a settimana di gravidanza, paragonate a placebo o ad assenza di vaccinazione, sono associate a un significativo aumento dei livelli plasmatici di anticorpi sia nel sangue materno sia in quello del neonato alla nascita. Tuttavia, risultano essere carenti delle solide evidenze in grado di dimostrare che l'incremento di anticorpi possa altresì ridurre nei neonati l'incidenza di pertosse (un RCT, n = 48, alcuna incidenza in nessun gruppo), le complicanze gravi ad essa associate (uno studio osservazionale) o la morte del neonato (nessuno studio). Non è stato identificato alcun rischio di complicanze gestazionali collegato alla somministrazione del vaccino durante la gravidanza, come ad esempio parto pretermine (due studi RTC con n = 151, RR = 0.86, 95% CI: 0.14-5.21), o i nati-morti (i.g. in uno studio RTC con n = 103, RR = 0, ovvero nessun caso nel gruppo dei vaccini).

Sebbene l'incidenza di pertosse nella popolazione sia in aumento in molti paesi, e la vaccinazione durante la gestazione sia raccomandata in diverse nazioni di tutto il mondo, il vaccino anti-pertosse non è stato ancora fornito universalmente alle donne in gravidanza. Considerando che i neonati sono i più esposti al rischio di contrarre la malattia, nonché di sviluppare gravi complicanze correlate, la vaccinazione materna effettuata durante gli stadi finali della gravidanza dovrebbe continuare ad essere incentivata. Ulteriori ricerche dovrebbero colmare le presenti lacune di conoscenza e rafforzare l'evidenza del beneficio

dell'immunizzazione contro la pertosse in gravidanza.

Parole chiave: vaccino antipertosse, gravidanza, neonato, immunizzazione, efficacia e sicurezza.

Conflitto d'interessi: Marie Faruta dichiara di essere stata supportata dalla società "Japan Society for the Promotion of Science, Grants-in-Aid for Scientific Research" (KAKENHI): Grant Number 16 K15923.

Riferimenti bibliografici: Furuta M, Sin J, Ng ESW, Wang K. Efficacy and safety of pertussis vaccination for pregnant women – a systematic review of randomised controlled trials and observational studies. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017 Nov 22;17(1):390. doi: 10.1186/s12884-017-1559-2.

Somministrazione di rituximab dopo trapianto di cellule staminali in pazienti con linfoma mantellare

A cura della Dott.ssa Emanuela Salvatorelli

Il linfoma mantellare rappresenta circa il 6% di tutti i linfomi non Hodgkin ed è caratterizzato da un decorso aggressivo. Nonostante l'elevata percentuale di risposta che si associa alle immunochemioterapie ed al trapianto di cellule staminali, i pazienti presentano un elevato rischio di recidiva. La terapia di prima linea più utilizzata è la combinazione di alte dosi di citarabina e rituximab. A tal proposito, i risultati di un recente studio di fase 3 hanno mostrato gli effetti benefici dei regimi terapeutici a base di rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisolone (R-CHOP) e di quelli a base di rituximab, desametasone, citarabina ad alte dosi e derivati del platino (R-DHAP), in termini di prolungamento della sopravvivenza libera da progressione e della remissione. Inoltre, lo *European Mantle Cell Lymphoma Network* ha mostrato che la terapia di mantenimento a base di rituximab in pazienti anziani, inizialmente rispondenti a R-CHOP, prolunga sia la sopravvivenza libera da progressione che la sopravvivenza globale. Tuttavia, tale terapia non è attualmente raccomandata dopo trapianto.

Al fine di valutare gli effetti di rituximab come terapia di mantenimento in pazienti con linfoma mantellare precedentemente sottoposti a trapianto autologo di cellule staminali, è stato condotto uno studio clinico di fase III, randomizzato e prospettico.

Dal settembre 2008 all'agosto 2012, sono stati arruolati 299 pazienti, con età < 66 anni e con diagnosi di linfoma mantellare non trattabile, idonei a trapianto. I pazienti sono stati sottoposti a quattro cicli di chemioterapia di induzione con R-DHAP ogni 21 giorni; successivamente, è stata somministrata terapia con quattro cicli di R-CHOP ogni 14 giorni. Complessivamente sono stati sottoposti a trapianto 257 pazienti. Subito dopo il trapianto, 240 pazienti sono stati randomizzati a ricevere terapia di mantenimento con 375 mg di rituximab/m² per via endovenosa ogni 2 mesi per 3 anni oppure a controllo osservazionale (120 pazienti per gruppo). L'endpoint primario era la valutazione della sopravvivenza libera da eventi; gli eventi erano definiti come progressione della malattia, recidive, decesso, ipersensibilità a rituximab o gravi infezioni. Gli endpoint secondari hanno, invece, incluso la sopravvivenza libera da progressione e la sopravvivenza globale.

Al termine dello studio (luglio 2015), la mediana del follow-up dalla randomizzazione era di 50,2 mesi. La percentuale della sopravvivenza libera da eventi a 4 anni era del 79% nel gruppo rituximab, rispetto al 61% nel gruppo di osservazione (P=0,001). In termini di eventi, il numero dei pazienti che presentava progressione della malattia o morte risultava inferiore nel gruppo rituximab rispetto a quello del gruppo di osservazione (16 vs 37 per progressione della malattia e 13 vs 24 per decesso, rispettivamente). Le percentuali della sopravvivenza libera da progressione a 4 anni e della sopravvivenza globale erano significativamente maggiori nel gruppo rituximab rispetto al gruppo di osservazione (83% vs 64%, per la sopravvivenza libera da progressione e 89% vs 80% per sopravvivenza globale, rispettivamente). Anche la percentuale della sopravvivenza globale a 4 anni risultava maggiore nel gruppo rituximab rispetto al gruppo di osservazione (hazard ratio per morte, 0,50; P=0,04).

Questi risultati dimostrano che la terapia di mantenimento con rituximab, dopo terapia di induzione con R-DHAP, e seguita da terapia di consolidamento con R-BEAM (rituximab, carmustina, etoposide, citarabine e melphalan), sembra prevenire le recidive e ridurre il rischio di gravi infezioni. L'efficacia di questa terapia suggerisce la possibilità di utilizzare il rituximab anche dopo i primi 3 anni.

Gli autori non hanno misurato la variazione dei livelli di immunoglobuline e il grado e la durata della soppressione immunitaria associata al trattamento. Tuttavia, non hanno rilevato un aumento della percentuale delle infezioni nel gruppo rituximab rispetto al controllo. Poiché anche un minimo grado di malattia residua può predire l'outcome dei pazienti, gli autori hanno suggerito che i pazienti senza malattia residua (cioè con un livello di malattia inferiore alla soglia di rivelazione), potrebbero comunque non beneficiare della terapia di mantenimento dopo trapianto. Questo però, al momento, non è stato ancora confermato. In aggiunta al monitoraggio della malattia residua, un altro strumento che potrebbe indirizzare la scelta o meno della terapia di mantenimento, è la FDG-PET, ovvero la tomografia a emissione del positrone 18F-fluorodesossiglucosio. In questo studio sono stati utilizzati entrambi questi strumenti, ma non a scopo decisionale. La terapia di induzione R-DHAP risulta essere efficace come i regimi contenenti agenti alchilanti e antracicline e presenta, inoltre, vantaggi quali la semplicità della pratica clinica giornaliera, la breve durata, l'utilizzo di basse dosi di citarabina e l'assenza di eventi cardiaci tardivi. Inoltre, per ridurre il rischio di effetti tossici a lungo termine, gli autori hanno utilizzato la terapia di condizionamento R-BEAM, senza l'irradiazione total-body. Infatti, il ruolo di quest'ultima è ancora oggetto di dibattito, in quanto non è sempre disponibile ed è spesso associata a considerevoli effetti tossici a breve e a lungo termine.

In conclusione, questo studio ha dimostrato che la terapia di mantenimento con rituximab dopo trapianto prolunga la sopravvivenza libera da eventi, la sopravvivenza libera da progressione e la sopravvivenza globale tra i pazienti con età inferiore a 66 anni e con diagnosi di linfoma mantellare.

Riferimento bibliografico: Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, Moreau A, Bouabdallah K, Dartigeas C, Damaj G, Gastinne T, Ribrag V, Feugier P, Casasnovas O, Zerazhi H, Haioun C, Maisonneuve H, Houot R, Jardin F, Van Den Neste E, Tournilhac O, Le Dû K, Morschhauser F, Cartron G, Fornecker LM, Canioni D, Callanan M, Béné MC, Salles G, Tilly H, Lamy T, Gressin R, Hermine O; LYSA Group. Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2017 Sep 28;377(13):1250-1260.

Conflitti di interesse: gli autori dichiarano conflitti di interesse.

Terapia neoadiuvante a base di trastuzumab, pertuzumab e chemioterapia vs trastuzumab emtansine e pertuzumab in pazienti con carcinoma della mammella HER2-positivo (KRISTINE): risultati di uno studio clinico randomizzato, multicentrico, condotto in aperto, di fase III

A cura della Dott.ssa Cristina Scavone

Nei setting neoadiuvante, adiuvante e metastatico, le terapie farmacologiche mirate contro HER2 hanno notevolmente migliorato gli outcome in pazienti affetti da carcinoma della mammella HER2-positivo; ciononostante, circa 1/4 dei pazienti che ricevono un trattamento per il carcinoma mammario in fase precoce presenta un alto rischio di recidiva o morte dopo 8-10 anni. I risultati di diversi studi clinici suggeriscono che il doppio blocco di HER2 aumenta la probabilità di raggiungere una risposta patologica completa rispetto al trattamento con un singolo agente anti-HER2. A tal proposito, i risultati dello studio NeoSphere hanno mostrato che l'aggiunta di pertuzumab, anticorpo monoclonale diretto a HER2, alla terapia con trastuzumab e docetaxel aumenta significativamente la percentuale di pazienti che raggiunge una risposta patologica completa rispetto ai pazienti trattati con la sola terapia trastuzumab/docetaxel. Inoltre, i risultati di due studi randomizzati di fase III hanno mostrato che il trastuzumab emtansine, anticorpo monoclonale coniugato con farmaco, migliora la

sopravvivenza globale in pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2-positivo, precedentemente trattati con trastuzumab e un taxano.

Al fine di investigare gli effetti del trastuzumab emtansine in pazienti con carcinoma mammario HER2-positivo allo stadio iniziale (stadio II-III), è stato condotto uno studio clinico di fase 3 (KRISTINE), randomizzato e multicentrico, che ha confrontato la terapia a base di trastuzumab emtansine, pertuzumab e chemioterapia rispetto alla terapia con docetaxel, carboplatino, trastuzumab e pertuzumab.

Lo studio clinico KRISTINE è stato condotto presso 68 centri di ricerca in dieci paesi in Asia, Europa, Stati Uniti e Canada. Il trattamento adiuvante è terminato nel novembre 2016; il follow-up è in corso. Lo studio ha incluso pazienti di entrambi i sessi, di età > 18 anni, affetti carcinoma mammario operabile HER2-positivo, in stadio II-III (dimensioni > 2 cm). I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere trastuzumab emtansine + pertuzumab o docetaxel, carboplatino, trastuzumab + pertuzumab. I trattamenti sono stati somministrati in cicli di 21 giorni, per un totale di sei cicli di terapia. L'endpoint primario di efficacia era la risposta patologica completa; gli endpoint secondari hanno, invece, incluso la proporzione di pazienti senza carcinoma mammario infiammatorio, gli outcome riportati dal paziente in relazione alla qualità della vita, valutati tramite i questionari European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire (QLQ)-C30 e QLQ-modified breast cancer module (BR23), e la sicurezza dei trattamenti (incidenza, tipo e gravità di tutti gli eventi avversi, inclusi eventi avversi epatici e cardiaci, e incidenza e tipo di eventi avversi che hanno determinato la sospensione o la modifica della terapia). Ulteriori endpoint secondari hanno incluso la sopravvivenza libera da eventi, sopravvivenza libera da malattia invasiva e sopravvivenza globale. Questi ultimi endpoint, così come il numero di pazienti con malattia residua, saranno analizzati dopo un follow-up mediano di 36 mesi.

Dal giugno 2014 al giugno 2015, 444 pazienti sono stati randomizzati nei due gruppi di trattamento: 223 a trastuzumab emtansine + pertuzumab e 221 a docetaxel, carboplatino, trastuzumab + pertuzumab. 442 pazienti hanno ricevuto almeno una dose di trattamento in studio. Complessivamente, il 93% dei pazienti assegnati a trastuzumab emtansine + pertuzumab e il 96% di quelli assegnati a docetaxel, carboplatino, trastuzumab + pertuzumab hanno completato i sei cicli di trattamento. La risposta patologica completa è stata raggiunta da 99 pazienti (44%) nel gruppo trastuzumab emtansine + pertuzumab e 123 (56%) nel gruppo docetaxel, carboplatino e trastuzumab + pertuzumab (differenza assoluta: -11,3 punti percentuali, Intervallo di Confidenza IC95%: -20,5 a -2,0; p=0,016). Diciotto pazienti (8%) assegnati al gruppo trastuzumab emtansine + pertuzumab e sette (3%) assegnati al gruppo docetaxel, carboplatino, trastuzumab + pertuzumab non hanno avuto una valutazione della risposta patologica completa a causa della progressione della malattia o della sospensione precoce del trattamento. La chirurgia conservativa mammaria è stata effettuata in 91 pazienti (42%) nel gruppo trastuzumab emtansine + pertuzumab e 112 pazienti (53%) nel gruppo docetaxel, carboplatino, trastuzumab + pertuzumab (differenza assoluta -10,8 punti percentuali, IC95%: -20,2 a -1,5). La riduzione del dosaggio, primariamente correlata alla comparsa di eventi avversi, è stata richiesta in 25 pazienti del gruppo trastuzumab emtansine + pertuzumab e in 51 pazienti del secondo gruppo. Ventidue pazienti del gruppo trastuzumab emtansine + pertuzumab e diciotto pazienti del secondo gruppo hanno sospeso la terapia con almeno un farmaco a causa della progressione della malattia o per comparsa di eventi avversi. Nel gruppo trastuzumab emtansine + pertuzumab, gli eventi avversi che hanno comportato l'interruzione del trattamento sono stati aumentati livelli di alanina aminotransferasi (n=2; 1%) e polmonite (n=2; 1%); nel gruppo docetaxel, carboplatino, trastuzumab + pertuzumab, invece, gli eventi avversi che hanno determinato la sospensione della terapia sono stati la diminuzione della conta dei neutrofili (n=3; 1%), diarrea (n=3; 1%), diminuzione della conta piastrinica (n=2; 1%), anemia (n=2; 1%), neutropenia febbrile (n=2; 1%) e ipersensibilità (2 pazienti [1%]). Complessivamente, gli eventi avversi sono comparsi nel 88% dei pazienti del gruppo trastuzumab emtansine + pertuzumab e nel 99% dei pazienti del gruppo docetaxel, carboplatino, trastuzumab + pertuzumab. Gli eventi avversi gravi sono risultati più frequenti tra i pazienti trattati con docetaxel, carboplatino, trastuzumab + pertuzumab. Un solo paziente del gruppo docetaxel, carboplatino, trastuzumab + pertuzumab ha presentato insufficienza

cardiaca cronica di grado 1; tale evento non è comparso tra i pazienti nel gruppo trastuzumab emtansine + pertuzumab.

Una maggiore percentuale di pazienti trattati con docetaxel, carboplatino, trastuzumab + pertuzumab ha raggiunto una risposta patologica completa rispetto ai pazienti trattati con trastuzumab emtansine + pertuzumab. Coerentemente con tale dato, un maggior numero di pazienti trattati con docetaxel, carboplatino, trastuzumab + pertuzumab è stato sottoposto a chirurgia conservativa. D'altro canto, il trattamento con trastuzumab emtansine + pertuzumab è stato associato ad un minor numero di eventi avversi di grado 3-4 rispetto al trattamento a base di chemioterapia sistemica.

I risultati del presente studio supportano l'uso del regime chemioterapico neoadiuvante a base di docetaxel, carboplatino, trastuzumab + pertuzumab, che rimane, pertanto, lo standard di cura. Le opzioni terapeutiche meno intensive oggi disponibili, come la terapia a base di trastuzumab emtansine + pertuzumab, potrebbero rappresentare una valida opzione terapeutica per i pazienti che difficilmente tollerano la chemioterapia sistemica a base di taxani, anche in considerazione del miglior profilo di tollerabilità associato a tali terapie alternative.

Riferimento bibliografico: Hurvitz SA, Martin M, Symmans WF, Jung KH, Huang CS, Thompson AM, Harbeck N, Valero V, Stroyakovskiy D, Wildiers H, Campane M, Boileau JF, Beckmann MW, Afenjar K, Fresco R, Helms HJ, Xu J, Lin YG, Sparano J, Slamon D. Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Nov 23.

Conflitto di interesse: gli autori dichiarano conflitti di interesse.

Effetto della sertralina sui sintomi depressivi in pazienti affetti da malattia renale cronica non dializzati: studio clinico randomizzato e controllato - CAST

A cura della Dott.ssa Concetta Rafaniello

Il 15% della popolazione americana è affetta da malattia renale cronica (MRC) e stime relative al 2013 hanno evidenziato che in più del 25% coesiste anche la depressione, quale condizione patologica concomitante. Se da un lato la depressione, come comorbidità, risulta un fattore non associato all'ospedalizzazione, eventi cardiovascolari e morte in pazienti con MRC non dializzati, dall'altro, invece, sembra peggiorare in maniera significativa gli esiti di tali pazienti favorendo la dializzazione, influenzando negativamente sulla qualità della vita e sul peggioramento della sintomatologia predisponendo alla disfunzione sessuale e alla mancata aderenza sia alla terapia farmacologica che al regime dietetico. Il problema sta nel fatto che i soggetti con MRC sono spesso esclusi da studi clinici volti a valutare l'efficacia e tollerabilità dei farmaci antidepressivi di comune utilizzo. Per tale motivo vi è la necessità di stabilire se i farmaci antidepressivi sono efficaci e sicuri in soggetti affetti da MRC visto che rappresentano una sottopopolazione a rischio di sviluppare complicanze correlate alla sindrome depressiva.

Pertanto, obiettivo di tale studio è stato quello di valutare se la terapia con sertralina sia efficace per il trattamento dei sintomi depressivi in pazienti affetti da MRC allo stadio 3,4 o 5 e da disturbo depressivo maggiore (DDM).

A tale scopo è stato condotto uno studio clinico in doppio cieco, controllato con placebo, a bracci paralleli, di 12 settimane a dose flessibile, il Chronic Kidney Disease Antidepressant Sertraline Trial (CAST). Lo studio CAST ha visto il coinvolgimento di tre grandi Centri di Dallas-Texas con l'approvazione dei rispettivi Comitati Etici; è stato, inoltre, condotto in ottemperanza alle GCP e nel rispetto dei principi della dichiarazione di Helsinki. Da ogni soggetto partecipante allo studio è stato ottenuto il consenso informato firmato. Per l'eleggibilità sono stati selezionati soggetti affetti da MRC non-dialisi-dipendenti allo stadio 3, 4 o 5 della malattia a cui è stato somministrato un questionario di 16 domande, il *Quick Inventory of Depressive*

Symptomatology-Self-Report (QIDS-SR₁₆). Il QIDS-SR₁₆ è una scala di valutazione della gravità della sintomatologia e il punteggio finale è compreso nell'intervallo 0-27. Ai fini dell'eleggibilità sono stati selezionati i soggetti con un punteggio QIDS-SR₁₆ ≥ 11 . I pazienti selezionati hanno poi completato l'intervista diagnostica standardizzata, il Mini International Neuropsychiatric Interview, basata sul manuale diagnostico e terapeutico dei disordini mentali (DSM-IV) al fine di confermare la diagnosi attuale di DDM unipolare ed escludere altre condizioni psichiatriche. Così selezionati, i pazienti sono stati sottoposti ad una prima fase, di una settimana, in singolo cieco con placebo al fine di escludere i soggetti non aderenti e, al contempo, di verificare la sussistenza dell'eleggibilità prima verificata (QIDS-SR₁₆ ≥ 11). Conclusasi questa prima fase i pazienti sono stati poi allocati in maniera random al trattamento con sertralina alla dose di 50 mg/die o placebo. Successivamente alla randomizzazione, nella fase in doppio cieco, i partecipanti sono stati visitati ogni 2 settimane, per sei settimane e poi ogni 3 per le restanti 6. La dose è stata aumentata in maniera graduale a partire dalla minima prevista, ovvero 50 mg/die, fino ad arrivare alla massima di 200 mg/die in base alla tollerabilità e alla risposta terapeutica osservata nei pazienti. La dose selezionata è stata poi mantenuta costante per le ultime 6 settimane di osservazione. L'aderenza al trattamento è stata verificata dal conteggio delle compresse ad ogni visita definendo, pertanto, non-aderenti i pazienti che avevano assunto meno dell'80% delle compresse. Dopo la 12esima settimana, la dose del farmaco è stata ridotta progressivamente di 50 mg/settimana fino alla completa sospensione e i soggetti sono stati, dunque, rivalutati per la depressione e, in tale occasione, è stata loro offerta la possibilità di continuare la terapia con sertralina, naturalmente in aperto, o di passare ad un altro trattamento farmacologico che sarebbe stato, poi, gestito o dal medico di base o dallo specialista. Sono stati selezionati soggetti adulti con MRC al 3°, 4° o 5° stadio (in base al tasso di filtrazione glomerulare < 60 mL/min/1,73 m²), non-dialisi-dipendenti. Al fine di ridurre l'eterogeneità della popolazione selezionata, il valore del tasso di filtrazione glomerulare è stato fissato a 45 mL/min/1,73 m² in base alle raccomandazioni dell'Istituto nazionale per il diabete e le malattie digestive e renali. Le cause dell'esclusione dallo studio sono state: impossibilità a fornire il consenso informato, insufficienza renale tale da richiedere la dialisi o il trapianto d'organo, aumento dei livelli sierici delle transaminasi di 3 o più unità rispetto ai valori soglia, trattamento farmacologico già in atto per la sintomatologia depressiva, storia di fallimento terapeutico con sertralina, diagnosi di psicosi o di disturbo bipolare, demenza, tentato suicidio o stato di gravidanza. I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 usando il metodo a blocchi stratificato per centro partecipante. L'assegnazione del trattamento è stato effettuato da personale ricercatore farmacista. I partecipanti, ricercatori e personale medico erano in cieco rispetto al trattamento. Il questionario QIDS-SR₁₆ è stato somministrato da personale opportunamente formato, ma in cieco rispetto al trattamento e agli algoritmi di misurazione. L'esito primario dello studio è stato la verifica del miglioramento della sintomatologia depressiva dal basale alla dodicesima settimana mediante l'applicazione del questionario QIDS-SR₁₆ (compilato alla 2°, 4°, 6°, 9° e 12° settimana). Il QIDS-SR₁₆ tiene conto dei 9 criteri del DSM-IV dei sintomi del DDM, dove il punteggio più elevato è indice della maggiore gravità della depressione. Gli esiti secondari dello studio sono stati: la risposta (riduzione del punteggio QIDS-SR₁₆ $\geq 50\%$ rispetto al basale) e remissione (riduzione del punteggio a ≤ 5); valutazione della qualità di vita e attività relazionali e lavorative mediante l'applicazione della scala autovalutativa di 5 item, la Work and Social Adjustment Scale (WSAS), dove gli item hanno un punteggio che varia tra 0 (nessuna compromissione) e 8 (compromissione grave) e il questionario kidney disease quality of life survey short-form (KDQOL-SF versione 1.3) il cui punteggio è compreso tra 0 e 100 (dove 100 indica la migliore qualità di vita); la valutazione della tollerabilità attraverso l'analisi dell'insorgenza di eventi avversi gravi (morte, inizio della dialisi, ospedalizzazione, emorragie di entità tale da richiedere trasfusione) e di quelli riportati dai pazienti rispondendo all'item 56 della scala Systemic Assessment for Treatment Emergent Effects (SAFTEE, il cui punteggio è compreso tra 0 e 4 dove 0 indica che il paziente non ha manifestato eventi avversi e 4, al contrario, di averne manifestati in maniera marcata). Gli eventi avversi sono stati valutati anche in termini di frequenza, intensità e influenza sulle attività quotidiane attraverso la scala di valutazione Frequency, Intensity, and Burden of Side Effects Rating scale (FIBSER). Infine, gli eventi avversi e la tollerabilità sono stati valutati ad ogni visita. I dati raccolti durante la fase pilota dello studio hanno evidenziato una riduzione media di 5,6 (deviazione standard-DS 4,1) del punteggio QIDS-SR₁₆ nei pazienti con MRC e DDM in trattamento con antidepressivi SSRI. Una

media di 3 punti o più di differenza tra farmaco antidepressivo e placebo della scala Hamilton Rating Scale of Depression è raccomandata come criterio per la significatività clinica per stabilire le linee guida del trattamento della depressione. Ciò è l'equivalente di una differenza di 2 punti del QIDS-SR₁₆ che è stata considerata la differenza clinicamente significativa più bassa tra il gruppo sertralina e quello placebo. Assumendo che una deviazione standard simile, di 4 punti, produca una dimensione dell'effetto di 0,5, il test t a due code con $\alpha=0,5$ è stato considerato un test statistico per il confronto in grado di rilevare un effetto di dimensione 0,5 con l'80% di potenza in un campione di 128 soggetti (64 per gruppo). E' stata proposta una dimensione campionaria di 200 (100 per gruppo) così da mantenere una potenza sempre dell'80% anche quando la mediana fosse risultata maggiore di 5 punti, con una dimensione dell'effetto di 0,4. In base al modello di analisi intention-to-treat, sono stati analizzati i soggetti per i quali dopo la randomizzazione era disponibile almeno una valutazione QIDS-SR₁₆. Il punteggio QIDS-SR₁₆ è stato confrontato tra i gruppi usando un modello di analisi ad effetti misti di misure ripetute, dove il trattamento rappresenta il fattore tra i gruppi e l'intercetta variabile e i coefficienti casuali come fattori tra i partecipanti. Il punteggio QIDS-SR₁₆ al basale è stato considerato come covariata. Lo stesso modello di analisi ad effetti misti è stato utilizzato per verificare la risposta al trattamento e la remissione. Per esiti continui, il modello di analisi ad effetti misti è stato utilizzato per confrontare cambiamenti in termini di WSAS e KDQOL-SF, con i rispettivi punteggi al basale considerati come covariate. Il confronto dei punteggi SAFTEE tra gruppi è stato effettuato mediante l'applicazione del test del X². L'esito binario (qualsiasi evento avverso a qualsiasi visita vs nessun evento avverso) è stato creato per ogni partecipante e confrontato tra gruppi sempre con il test X². Il numero medio di peggioramento dei sintomi al SAFTEE è stato confrontato tra i gruppi con il test t. I test statistici erano a due code con un $p < .05$. Sono stati randomizzati 201 pazienti [età media 58,2 (DS: 13,2)] di cui il 27% di sesso femminile. I primi partecipanti sono stati randomizzati a marzo del 2010 e l'ultima visita è stata nel mese di novembre 2016. Per otto pazienti non è stato possibile procedere alla prima valutazione QIDS-SR₁₆ e, pertanto, sono stati esclusi dall'analisi primaria. Il campione finale è risultato, quindi, composto di 193 pazienti (97 nel gruppo sertralina e 96 in quello placebo). Dei 193 partecipanti, l'11% era affetto da MRC allo stadio 3A, il 36% a quello 3B, il 36% 4 e il 17% allo stadio 5 della patologia. Le caratteristiche al basale sono risultate per la maggior parte bilanciate tra i due gruppi, ad eccezione del fatto che nel gruppo placebo vi fosse una proporzione maggiore di pazienti in trattamento con agenti stimolanti l'eritropoiesi (7% vs 0% nel gruppo sertralina). Il punteggio medio al basale QIDS-SR₁₆ è risultato di 14,0 (DS:2,4) nel gruppo sertralina e 14,1 (DS:2,4) in quello trattato con placebo. Non sono state evidenziate differenze significative tra i due gruppi in termini di disturbi psichiatrici concomitanti, punteggio del Mini-mental State Examination (MMSE, test per la valutazione dei disturbi dell'efficienza intellettiva e della presenza di deterioramento cognitivo spesso utilizzato come strumento di screening nell'indagine di soggetti con demenza) e quello relativo alla qualità di vita. Sei soggetti del gruppo sertralina avevano storia di dipendenza da sostanze vs 1 del gruppo placebo. La durata media del trattamento è stata di 84,0 giorni (intervallo interquartile, 83,0-87,0 giorni; differenza tra gruppi, 0 giorni [Intervallo di confidenza - IC 95%, 0-2,0 giorni] $P=.19$). Il 92% ha completato almeno 6 settimane e l'84% tutte le settimane (N.12) dello studio. La dose mediana raggiunta di sertralina è stata di 150 mg/die (intervallo interquartile, 100-150 mg/die; differenza tra gruppi, 0 mg/die [IC 95%, -50,0-0 mg/die] $P=.10$). La percentuale media di farmaco assunto, accertato attraverso il conteggio delle compresse, è stata del 94% per il gruppo sertralina vs il 96% di quello placebo (differenza tra gruppi, -1,6 % [IC 95%, -4,7%-1,4%] $P=.29$). Sono risultati non aderenti al trattamento 3 partecipanti del gruppo sertralina e 2 di quello trattato con placebo ($P=.66$). Il modello di analisi a modelli misti non ha mostrato né un effetto significativo per gruppo ($P=.82$) né in termini di interazioni temporali nel punteggio QIDS-SR₁₆ ($P=.71$). Considerando il punteggio QIDS-SR₁₆ al basale vs l'uscita dallo studio, è stato osservato nel gruppo sertralina una riduzione di -4,1 e di -4,2 in quello placebo (differenza tra gruppi, 0,1 [IC 95%, -1,1-1,3] $P=.82$). Il modello di analisi binaria ad effetti misti per la valutazione della remissione non ha mostrato una differenza tra gruppi ($P=.57$) né una interazione temporale ($P=.58$). Nel gruppo sertralina si è osservata la remissione nel 15,5% vs il 14,6% in quello con placebo (differenza tra gruppi, 0,9% [IC 95%, -9,2%-11,0%] $P=.86$). Anche in termini di risposta non è emersa una differenza tra gruppi ($P=.54$) né una interazione temporale ($P=.97$). In termini percentuali, la risposta al trattamento si è osservata nel 32,0% e 25,0% rispettivamente nel

gruppo sertralina e placebo (differenza tra gruppi, 7,0% [IC 95%, -5,7%-19,6%] P=.28). L'analisi ad effetti misti relativa ai punteggi WSAS non ha evidenziato differenze tra gruppi (P=.64) né una interazione temporale (P=.33). Il punteggio WSAS al basale vs l'uscita dallo studio confrontato tra i due gruppi non è risultato significativamente diverso (differenza tra gruppi, -1,8 [IC 95%, -5,4-1,8] P=.32). Nessuna differenza è emersa anche in termini di KDQOL-SF (mediana, 0 vs 0; differenza tra gruppi, 0 [IC 95%, -10,0-0] P=.61). Non sono emerse differenze significative tra gruppi neanche in termini di alcuni criteri per la valutazione della qualità di vita, ad eccezione per la qualità del sonno che è risultata più elevata nel gruppo trattato con sertralina (differenza mediana tra gruppi, 5,0 [IC 95%, 0-12,5] P=.03). Relativamente alla valutazione degli eventi avversi e tollerabilità non si è osservata una differenza significativa della proporzione di soggetti che hanno manifestato 1 o più eventi avversi gravi. Un soggetto, trattato con placebo ha manifestato un intento suicidario acuto; un altro paziente trattato con 200 mg/die di sertralina è stato ospedalizzato per l'aumento dei livelli degli enzimi di funzionalità epatica e dall'esame bioptico è emerso un danno epatico acuto da farmaco che è stato gestito con la sospensione della terapia sperimentale. Nel periodo compreso tra la randomizzazione e l'assegnazione ai due gruppi, due pazienti hanno sospeso il trattamento con sertralina a causa dell'insorgenza di eventi avversi. Di 193 soggetti inclusi nell'analisi ITT, 3 nel gruppo sertralina (3,1%) e 3 in quello placebo (3,1%), hanno interrotto il trattamento per intolleranza (differenza tra gruppi, 0% [IC 95%, -4,9%-4,9%] P>.99). Anche se non sono emerse differenze significative tra gruppi in termini di peggioramento della frequenza, intensità e peso degli eventi avversi, tuttavia, nel gruppo sertralina è stata osservata una percentuale maggiore di soggetti che hanno manifestato tali effetti (76,1% rispetto a quelli assegnati a placebo (60,0%; differenza tra gruppi, 16,1% [IC 95%, 2,9%-29,2%] P=.02). Nausea o vomito sono insorti nel 22,7% dei soggetti trattati con sertralina rispetto al 10,4% nel gruppo placebo (differenza tra gruppi, 12,3% [IC 95%, 1,9%-22,6%] P=.03); la diarrea, invece, è insorta nel 13,4% e 3,1% rispettivamente nel gruppo sertralina e nel gruppo placebo (differenza tra gruppi, 10,3% [IC 95%, 2,7%-17,9%] P=.02).

In conclusione, tale studio ha mostrato che l'utilizzo della sertralina come antidepressivo in pazienti con malattia renale cronica e disturbo depressivo maggiore non migliora la sintomatologia psichiatrica quando rispetto al placebo.

Conflitto di interesse: gli autori dichiarano di avere conflitti di interesse

Parole chiave: sertralina, sintomi depressivi, malattia renale cronica

Riferimento bibliografico: Hedayati SS, Gregg LP, Carmody T, Jain N, Toups M, Rush AJ, Toto RD, Trivedi MH. Effect of Sertraline on Depressive Symptoms in Patients With Chronic Kidney Disease Without Dialysis Dependence: The CAST Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017 Nov 21;318(19):1876-1890.

Trattamento del dolore associato all'endometriosi con elagolix, un antagonista orale dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH): risultati di due studi clinici di fase III

A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

L'endometriosi è una patologia infiammatoria cronica estrogeno-dipendente, che colpisce il 6-10% delle donne in età fertile ed è caratterizzata dalla formazione di tessuto simil-endometriale al di fuori della cavità uterina, che causa dismenorrea e dolore pelvico. Il dolore associato all'endometriosi può ridurre la qualità di vita delle pazienti. L'endometriosi ha cause multifattoriali, ma gli estrogeni giocano un ruolo chiave nella fisiopatologia della stessa, poiché promuovono la formazione di tessuto endometriale a livello peritoneale, effetti proliferativi ed anti-apoptotici nelle cellule endometriali e stimolano l'infiammazione locale e sistemica. La completa soppressione estrogenica può non essere necessaria per controllare il dolore associato all'endometriosi, ma può risultare efficace la sola riduzione fino ad un adeguato controllo del dolore, minimizzando così gli effetti ipoestrogenici. Le terapie di prima linea per il dolore da endometriosi sono i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) ed i contraccettivi

orali a base di progestinici. Come seconda linea, si hanno a disposizione le formulazioni *depot* iniettive di agonisti dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH) che, sebbene efficaci, possono essere associate ad eventi avversi che ne limitano l'utilizzo a 6 mesi. Altre opzioni mediche sono comunque limitate. Elagolix è un antagonista orale non peptidico del GnRH. Studi di fase 2 hanno mostrato la sua efficacia nel controllare sia la dismenorrea che il dolore pelvico non mestruale, con un accettabile profilo di sicurezza ad una dose (150 mg una volta al giorno) che produce una parziale soppressione estrogenica. Uno studio di fase 1 ha mostrato una quasi completa soppressione estrogenica al dosaggio di 200 mg due volte al giorno.

Alla luce di ciò, sono stati condotti due studi randomizzati, controllati con placebo, in doppio cieco e multicentrici di fase 3 (Elaris Endometriosis I e II, EM-I e EM-II) al fine di valutare gli effetti del trattamento di 6 mesi con elagolix a due dosaggi differenti (150 mg una volta al giorno e 200 mg due volte al giorno) in donne con dolore associato ad endometriosi moderato o severo.

Per lo studio Elaris EM-I sono stati coinvolti 151 sedi negli Stati Uniti e in Canada da luglio 2012 a maggio 2014, mentre per lo studio Elaris EM-II 187 sedi in 5 continenti da novembre 2013 a luglio 2015. Per tali studi erano eleggibili donne in età pre-menopausa tra i 18 e i 49 anni, che avevano avuto una diagnosi di endometriosi nei precedenti 10 anni e che manifestavano dolore associato ad endometriosi da moderato a severo. Erano, invece, escluse tutte quelle donne che avevano uno *z-score** inferiore a -1,5 per la valutazione della densità minerale ossea a livello del tratto lombare della colonna vertebrale, del collo del femore o dell'anca totale o condizioni ginecologiche clinicamente significative o condizioni di dolore cronico non correlate all'endometriosi.

Ogni studio era suddiviso in 4 intervalli: un periodo di *wash-out* da terapie ormonali (se applicabile); un periodo di *screening* fino a 100 giorni, includendo due cicli mestruali, durante il quale le pazienti passavano dall'assunzione solita di FANS all'impiego, all'occorrenza, di uno specifico FANS (naprossene 500 mg), un oppioide a seconda del Paese o entrambi; un periodo di trattamento di 6 mesi e un periodo di follow-up fino a 12 mesi, a meno che le pazienti non fossero state arruolate nel successivo studio di estensione di 6 mesi. Le pazienti eleggibili erano randomizzate a ricevere, in rapporto 2:2:3, 150 mg di elagolix una volta al giorno, 200 mg di elagolix due volte al giorno o placebo. Le pazienti erano istruite per l'utilizzo di metodi contraccettivi non ormonali e ogni mese eseguivano un test di gravidanza. Le visite erano condotte al primo giorno e ogni mese per l'intero periodo di 6 mesi.

I due *end-point* primari di efficacia riguardavano la percentuale di donne che avevano una risposta clinica in termini di dismenorrea e di dolore pelvico non mestruale a 3 mesi, misurata come riduzione clinicamente significativa dello *score* del dolore (con una scala che va da 0-nessun dolore a 3-dolore severo) e uso ridotto o stabile di analgesici al bisogno. La soglia clinicamente significativa per la variazione media dal basale, rispetto al placebo, era di -0,81 per la dismenorrea e di -0,36 per il dolore pelvico non mestruale in Elaris EM-I e rispettivamente -0,85 e -0,43 in Elaris EM-II. Gli *end-point* secondari di efficacia erano valutati come variazioni medie dal basale a 3 mesi o 6 mesi: punteggio del *Numeric Rating Scale* (0 [nessun dolore] a 10 [peggiore dolore]) a 3 mesi, dismenorrea a 6 mesi, dolore pelvico non mestruale a 6 mesi, uso al bisogno di analgesici (conta delle compresse di FANS o oppioidi) a 3 e 6 mesi, dispareunia (0 [nessuno] a 3 [grave] o non applicabile) a 3 mesi e l'uso di un oppioide all'occorrenza a 3 mesi. Le valutazioni in termini di sicurezza includevano esami dell'endometrio, misure della densità minerale ossea e misure di laboratorio. Per l'analisi statistica, è stato calcolato un arruolamento di 875 donne in Elaris EM-I e di 788 in Elaris EM-II, con una potenza del 90% per la valutazione degli *end-point* primari, assumendo una percentuale di risposta del 55% nel gruppo elagolix e del 29% nel gruppo placebo. Sono stati calcolati la significatività statistica, gli *odds ratio* e le percentuali di rischio (nelle analisi *post hoc*) secondo il modello di regressione logistica, confrontando elagolix con placebo e utilizzando la categorizzazione di "risposta" e "nessuna risposta" come variabile dipendente, il gruppo in studio come effetto principale ed il punteggio al basale per dismenorrea o dolore pelvico non mestruale come covariate. Per gli eventi avversi, è stato impiegato il *test di Fisher* per confrontare l'incidenza di eventi nel gruppo elagolix e l'incidenza nel gruppo placebo.

Un totale di 872 donne in Elaris EM-I e 817 in Elaris EM-II sono state sottoposte a randomizzazione e, di queste, rispettivamente 653 (74,9%) e 632 (77,4%) hanno completato

il trattamento. A 3 mesi, la percentuale di donne che ottenevano una risposta clinica era maggiore nei due gruppi elagolix rispetto al gruppo placebo. In Elaris EM-I, la percentuale di donne che hanno avuto una riduzione significativa della dismenorrea o dell'uso di analgesici era del 46,4% nel gruppo elagolix 150 mg e del 75,8% nel gruppo elagolix 200 mg rispetto al 19,6% nel gruppo placebo. In Elaris EM-II, erano rispettivamente del 43,4%, 72,4% e 22,7%. Nel primo studio, la percentuale di donne con riduzione significativa del dolore pelvico o dell'uso di analgesici al bisogno era rispettivamente del 50,4%, 54,5% e 36,5% ($P < 0,001$), mentre nel secondo studio 49,8%, 57,8% e 36,5% ($P = 0,003$ e $P < 0,001$). Tali risposte erano mantenute anche a 6 mesi di trattamento.

Relativamente agli *end-point* secondari valutati, si è osservato che i due gruppi con elagolix presentavano una riduzione significativa a 3 mesi dal basale in termini di dolore associato all'endometriosi e a 6 mesi in termini di dismenorrea e dolore pelvico non mestruale. A 3 e 6 mesi, le donne che erano trattate con la dose più alta di elagolix assumevano una quantità significativamente più bassa di analgesici rispetto alle donne trattate con placebo, mentre ciò non si osservava per le donne trattate con la dose più bassa di elagolix. Dal basale a 3 mesi, le riduzioni medie in disparesunzia e compresse di oppioidi erano maggiori nel gruppo con elagolix 200 mg rispetto al placebo. Molte più pazienti che assumevano elagolix 150 e 200 mg piuttosto che placebo riportavano un miglioramento "buono" e "molto buono" a 6 mesi. Elagolix determinava una migliore qualità di vita rispetto al placebo.

Più del 70% delle donne in ciascun gruppo ha riportato almeno un evento avverso, con una significativa differenza in frequenza tra quelle che assumevano elagolix ai due dosaggi e quelle che ricevevano placebo; meno del 10% ha abbandonato lo studio per l'insorgenza di tali eventi. Gli eventi più frequenti sono stati vampate di calore, mal di testa e nausea. Vi è stato, inoltre, solo un decesso in Elaris EM-II, dovuto ad un suicidio da overdose con un mix di farmaci (escluso quello in studio) in una paziente che stava assumendo elagolix a basso dosaggio. A 6 mesi, la riduzione media della densità ossea era significativamente maggiore nei gruppi con elagolix rispetto al placebo. L'unica eccezione era la differenza tra i gruppi nella densità ossea al collo del femore in Elaris EM-I, che non era significativa nel gruppo con la dose inferiore di elagolix. In Elaris EM-I, a 6 mesi, la percentuale di donne con diminuzioni superiori al 5% nella densità ossea del tratto lombare della colonna era del 3,8% nel gruppo con elagolix a dose più bassa e del 20,9% nel gruppo ad alto dosaggio di elagolix, rispetto all'1,8% nel gruppo placebo; in Elaris EM-II, le percentuali corrispondenti erano del 2,3% e del 16,4% rispetto all'1,1%. In Elaris EM-I, la percentuale di donne con uno *z-score* per densità ossea del tratto lombare, che doveva essere -1,5 o meno dopo 6 mesi di trattamento, era 1,1% nel gruppo elagolix 150 mg e 3,3% nella dose più nel gruppo elagolix 200 mg rispetto allo 0,4% nel gruppo placebo. In Elaris EM-II, le corrispondenti percentuali erano dello 0,6% e del 4,9% rispetto a nessuna donna nel gruppo placebo. Il trattamento con elagolix è stato associato ad aumenti dal basale a 6 mesi dei livelli lipidici, compreso colesterolo totale, lipoproteine a bassa densità (LDL), lipoproteine ad alta densità (HDL) e trigliceridi. Questi aumenti erano significativamente più alti in entrambi i gruppi con elagolix rispetto al gruppo placebo, ad eccezione del colesterolo HDL in Elaris EM-I e trigliceridi in entrambi gli studi nei gruppi con elagolix. Non vi sono state differenze significative tra elagolix e placebo nel cambiamento medio dal basale a 6 mesi nei livelli ematici di glucosio. Non sono state osservate condizioni patologiche, come l'iperplasia, in entrambi i gruppi con elagolix. Vi sono state, inoltre, 23 gravidanze durante il periodo di studio e delle 8 gravidanze nei gruppi con elagolix, 3 sono esitate con la nascita di bambini sani e vivi (senza anomalie congenite), 1 con aborto spontaneo, 2 con interruzione di gravidanza e 2 persi al follow-up.

I risultati dello studio suggeriscono che le donne con dolore associato all'endometriosi che ricevono due differenti dosaggi di elagolix hanno una riduzione significativa del dolore pelvico non mestruale e di dismenorrea rispetto a quelle che ricevono placebo dopo 3 e 6 mesi di trattamento. Inoltre, le pazienti che assumono il dosaggio maggiore di elagolix hanno migliori risultati in termini di uso di analgesici al bisogno a 3 e 6 mesi, disparesunzia a 3 mesi e uso di oppioidi al bisogno a 3 mesi.

I risultati di questi studi sono limitati dai criteri di inclusione e dalla durata del periodo di trattamento. Infatti, sono state arruolate solo donne che presentavano uno *z-score* inferiore a -1,5 in termini di densità ossea, e tali studi hanno avuto una durata di 6 mesi. Tuttavia,

entrambi gli studi hanno previsto un periodo di estensione, i cui risultati sono attesi al fine di valutare se gli effetti indotti da elagolix persistono o scemano in seguito a sospensione del trattamento.

Come commentato da Hornstein MD. nell'**editoriale di accompagnamento**, nessun nuovo farmaco per il trattamento dell'endometriosi è stato approvato dalla *Food and Drug Administration* (FDA) negli ultimi 25 anni e i risultati ottenuti negli studi condotti con elagolix possono essere considerati molto vantaggiosi, tenuto conto che esso ha mostrato una chiara efficacia. Tuttavia, molti aspetti restano ancora poco chiari. Ad esempio, è incerto l'adeguato dosaggio da impiegare poiché, sebbene il dosaggio più alto saggiato è risultato leggermente più efficace, sembra causare una maggiore demineralizzazione ossea che ne limita di fatto l'uso nella pratica. Inoltre, tali studi non hanno previsto un farmaco di confronto, per cui non è chiaro il vantaggio in termini di rapporto rischio/beneficio in confronto agli attuali trattamenti disponibili. Pertanto, secondo Hornstein MD, è troppo presto per stabilire dove possano collocarsi i nuovi antagonisti del GnRH. Se verranno approvati, sarà importante valutare quali restrizioni le agenzie regolatorie stabiliranno, anche se esse richiedono dati a lungo termine. Nel frattempo, è accolto con entusiasmo dal mondo scientifico, secondo l'opinione di Hornstein MD, un nuovo potenziale trattamento farmacologico per le pazienti affette da dolore associato all'endometriosi.

Parole chiave: antagonista del GnRH, elagolix, endometriosi, dolore pelvico, dismenorrea, studi clinici

Note

*Z-score: Si tratta di un indice statistico elaborato per rendere possibile il confronto dei valori della densità minerale ossea di un determinato paziente con i valori medi di densità riscontrabili in soggetti sani dello stesso sesso e della stessa età del paziente in esame. Valori negativi di Z-score stanno ad indicare che la densità ossea di un determinato individuo si posiziona al di sotto la media. Al ridursi dello Z-score il rischio di fratture viene ad aumentare.

Conflitto di interesse: Alcuni autori hanno dichiarato di aver ricevuto compensi e finanziamenti da alcune aziende.

Riferimento bibliografico:

H.S. Taylor et al. Treatment of Endometriosis-Associated Pain with Elagolix, an Oral GnRH Antagonist. *N Engl J Med* 2017;377:28-40.

Hornstein MD. An Oral GnRH Antagonist for Endometriosis - A New Drug for an Old Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(1):81-83.

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/info_farmaci

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
Prof. Domenico Motola (Università di Bologna)
Dott.ssa Concetta Rafaniello (Seconda Università di Napoli)
Dott.ssa Emanuela Salvatorelli (Univ. Campus Bio-Medico Roma)
Dott.ssa Cristina Scavone (Università della Campania)
Dott.ssa Liberata Sportiello (Seconda Università di Napoli)
Dott.ssa Lara Testai (Università di Pisa, GdL SIF di Farmacognosia)
Dott. Marco Tuccori (Azienda Ospedaliera e Università di Pisa)

Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF

Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"

Contatti: webmaster@sifweb.org



Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

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

DISCLAIMER – Leggere attentamente

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

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet www.sifweb.org informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione. In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura. La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia. IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI. SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od

omissione nel loro contenuto. Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica (webmaster@sifweb.org), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali. Nulla su <http://www.sifweb.org/>, sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro. Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF - Farmaci in Evidenza" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

RICEZIONE NEWSLETTER

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