



Newsletter numero 226 dell' 01.02.2018

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

- Una buona aderenza alla terapia con le statine riduce il rischio di esiti clinici avversi anche fra le persone molto anziane. Evidenza da un'indagine italiana del mondo reale
- Utilizzo ed efficacia delle terapie di seconda linea nel carcinoma a cellule renali metastatico: dati da un registro nazionale
- Efficacia di ranolazina in pazienti con cardiomiopatia ipertrofica sintomatica:
 - studio RESTYLE-HCM randomizzato, in doppio-cieco, placebo-controllato
- Efficacia comparativa dei farmaci antiepilettici in bambini e adolescenti: risultati di una network meta-analisi
- Quando la metformina non è sufficiente - pro e contro sui SGLT2 e sui DPPI come seconda linea nel DM di tipo II
- Somministrazione di osimertinib in pazienti con tumore avanzato del polmone non a piccole cellule (NSCLC), positivo a mutazione EGFR
- Efficacia ed "effectiveness" dell'associazione valsartan/amlodipina e valsartan/amlodipina/idroclorotiazide nel trattamento dell'ipertensione: gli RCT vs gli studi osservazionali
- Botanicals efficaci nel declino cognitivo - evidenza cliniche

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

- Impatto clinico di ITCA 650, un nuovo dispositivo agonista del recettore del GLP-1, nel diabete di Tipo 2 non controllato con livelli basali di HbA1c molto alti: lo studio Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus: Optimal Management of Multivessel Disease (FREEDOM)-1 High BaseLine (HBL)
- Identificazione e sincronizzazione degli eventi di Tecnologia dell'Informazione Sanitaria (HIT) nei report FDA di dispositivi medici

Una buona aderenza alla terapia con le statine riduce il rischio di esiti clinici avversi anche fra le persone molto anziane. Evidenza da un'indagine italiana del mondo reale

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

Le statine costituiscono attualmente il trattamento più efficace per l'ipercolesterolemia, e il loro ruolo protettivo nella prevenzione primaria e secondaria di morbilità (CV) e mortalità cardiovascolare è assodato. Di fatto molti trials hanno messo in evidenza come tali benefici siano confermati sia per individui di età compresa tra i 60 e i 79 anni, sia per la frazione più giovane della popolazione. Tuttavia non ci sono evidenze in grado di dimostrare che l'efficacia delle statine, in termini di prevenzione, si possa riscontrare anche nei pazienti con età maggiore o uguale a 80 anni (molto anziani); questa mancanza rappresenta un'importante limitazione, poiché il progressivo incremento dell'aspettativa di vita rende gli ottuagenari, individui che rappresentano una porzione considerevole di tutti i casi di eventi cardiovascolari, ospedalizzazioni e morti, uno dei sottogruppi in più rapida crescita della popolazione. Inoltre, la relazione fra la dislipidemia e gli esiti osservati nei pazienti più giovani potrebbe non essere interamente applicabile ai pazienti molto anziani.

Questo studio ha lo scopo di verificare se negli individui di età maggiore o uguale a 80 anni, l'aderenza alla terapia con le statine possa condurre a una riduzione del rischio di morte per tutte le cause e di sviluppo di eventi cardiovascolari maggiori.

La fonte di dati utilizzata per il presente studio è rappresentata dai flussi del sistema sanitario della Regione Lombardia (regione italiana che ospita una popolazione di circa 10 milioni di persone), dal quale sono state estratte una varietà di informazioni utili, fra cui il codice diagnostico ICD-9 utilizzato per definire l'accesso di un paziente in ospedale, sia pubblico che privato, e il codice ATC relativo ai farmaci rimborsabili dal Sistema Sanitario Nazionale (SSN). La popolazione target era composta da tutti i beneficiari del SSN, residenti in Lombardia, di età maggiore o uguale a 60 anni. Fra questi, sono stati identificati i pazienti ai quali è stata dispensata almeno una prescrizione di statine durante gli anni 2008 e 2009, e la prima dispensazione di tale periodo è stata denominata prescrizione indice. Da tale popolazione sono stati poi esclusi tutti i pazienti a cui fossero state distribuite meno di 3 prescrizioni di statine e quelli che risultassero beneficiari del SSN da meno di otto anni. Escludendo infine i pazienti aventi meno di 3 mesi di follow-up e i pazienti che non avevano rinnovato la prescrizione indice durante il primo anno di follow-up, gli individui arruolati nella coorte dello studio sono stati in totale 273769.

La ricerca è stata condotta attraverso l'impostazione di uno studio caso-controllo nidificato. I casi sono stati rappresentati dai membri della coorte deceduti oppure ospedalizzati per ictus, infarto del miocardio o insufficienza cardiaca nel periodo compreso fra la prima prescrizione e l'anno 2012; per ciascun caso sono stati scelti in maniera random fino a 5 controlli, appaiati per sesso, età al momento dell'ingresso nella coorte e prescrizione indice. La regressione logistica è stato il metodo utilizzato per stimare l'odds ratio (OR) e il relativo intervallo di confidenza al 95% di entrambi gli esiti primari (morte per qualsiasi causa e accesso in pronto soccorso per eventi CV), ovvero per simulare il rischio di sviluppare l'esito associato all'aderenza alla terapia con le statine. Due coorti di pazienti più giovani, appartenenti alla fascia di età di 60-69 anni in un gruppo e 70-79 anni nell'altro, sono stati presi come confronto. Sono state quindi eseguite una serie analisi di sensibilità, al fine di considerare potenziali fonti di errori sistematici. Con lo scopo di accertare la validità dello studio, la relazione fra aderenza e mortalità negli ottuagenari è stata esaminata: escludendo dalla coorte i pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione di statine durante i cinque anni precedenti alla prescrizione indice; riportando l'utilizzo di farmaci concomitanti; separatamente per i pazienti che hanno avuto o non hanno avuto precedenti ricoveri ospedalieri per cause CV, e fra i pazienti stratificati in base alla potenza della statina (bassa, media, alta).

Dai risultati ottenuti dall'analisi principale si evince che fra gli individui molto anziani, quelli che hanno avuto un'alta aderenza alle statine hanno mostrato una significativa riduzione del rischio di morte (56%; 95%CI: 54% - 59%), di infarto del miocardio (15%; 95%CI: 5% - 24%), di ictus (13%; 95%CI: 0% - 24%), e di insufficienza cardiaca (30%; 95%CI: 23% - 36%)

rispetto ai pazienti con bassa aderenza alla terapia. Inoltre, la riduzione del rischio correlata all'aderenza alla terapia si è rivelata solo lievemente migliore per i membri delle coorti più giovani.

Il presente studio è caratterizzato da molteplici elementi di forza. Ad esempio, l'indagine è stata condotta su una vasta popolazione non selezionata, grazie ai servizi erogati dal sistema sanitario nazionale italiano, estesi a tutti i cittadini. Inoltre, il database delle prescrizioni di farmaci ha potuto fornire dati estremamente precisi, poiché i farmacisti sono tenuti a riportare le prescrizioni in dettaglio per ottenere il rimborso, e i rapporti erronei riguardo i farmaci dispensati hanno conseguenze legali. In aggiunta, è stato possibile ottenere una dettagliata storia clinica di ogni membro della coorte. Tuttavia, lo studio presenta anche alcune limitazioni. Ad esempio, non è stato possibile consultare i registri ospedalieri al fine di controllare la diagnosi di ictus, infarto miocardico e insufficienza cardiaca a causa delle normative sulla privacy. Inoltre, non è possibile escludere che i pazienti con una migliore aderenza alla terapia con statine potessero condurre stili di vita maggiormente sani ed essere trattati più efficacemente con altri farmaci attivi a livello cardiovascolare.

I risultati conseguiti comprovano che l'aderenza alla terapia con le statine sia fondamentale per l'espletamento dell'attività protettiva. In particolare, il presente studio osservazionale ha dimostrato che nei pazienti con età maggiore o uguale a 80 anni, l'aderenza alla terapia con le statine, riduce marcatamente il rischio di esiti cardiovascolari fatali e non-fatali, analogamente a quanto accade per i pazienti meno anziani. L'aderenza al trattamento è stata inoltre accompagnata da una riduzione dei casi di morte per tutte le cause, indicando un effetto favorevole sull'aspettativa di vita residua. Si ritiene, inoltre, che siano necessari nuovi studi clinici randomizzati, allo scopo di confermare il ruolo protettivo delle statine negli anziani.

Parole chiave: statine, anziani, aderenza, studio caso controllo nidificato.

Conflitto d'interesse: G.C. ha ricevuto supporto di ricerca dalla comunità europea (CE), dall'agenzia italiana del farmaco (AIFA), e dal ministero italiano dell'istruzione, dell'università e della ricerca (MIUR). Ha preso parte a una varietà di progetti finanziati da industrie farmaceutiche (i.e. Novartis, GSK, Roche, AMGEN e BMS). Inoltre, ha ricevuto onorari come membro dell'*Advisory Board* da parte di Roche. G.M. dichiara accordi di consulenza con Boehringer Ingelheim and Novartis e la partecipazione in *speakers bureaus* per Bayer, Boehringer Ingelheim, Merck Sharp & Dohme, Manar International, Novartis, Recordati, Sanofi, Sankyo, e Servier. Non sono riportati altri potenziali conflitti d'interesse rilevanti.

Riferimenti bibliografici: Corrao G, Monzio Compagnoni M, Franchi M, Cantarutti A, Pagni P, Merlino L, Catapano AL, Mancina G. Good adherence to therapy with statins reduces the risk of adverse clinical outcomes even among very elderly. Evidence from an Italian real-life investigation, *Eur J Intern Med* (2017), <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2017.09.023>

Utilizzo ed efficacia delle terapie di seconda linea nel carcinoma a cellule renali metastatico: dati da un registro nazionale

A cura del Dott. Fausto Chiazza

Le attuali opzioni per il trattamento di prima linea del carcinoma a cellule renali metastatico (metastatic renal cell cancer, mRCC) includono gli agenti contro il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF) sunitinib, pazopanib e bevacizumab (in combinazione con interferone) e l'inibitore del bersaglio della rapamicina nei mammiferi (mTOR) temsirolimus.

Gli inibitori della via di VEGF come sunitinib, sorafenib o pazopanib possono anche essere considerati, in casi specifici, come opzioni di seconda linea per il trattamento.

L'uso di everolimus e axitinib si basa su studi prospettici randomizzati di fase III: è stato dimostrato che l'everolimus prolunga la sopravvivenza libera da progressione (progression-free survival, PFS) rispetto al placebo nelle linee di terapia sistemica dei pazienti mRCC seconde e superiori, mentre la sopravvivenza globale (overall survival, OS) non è stata significativamente estesa, probabilmente a causa del crossover da braccio placebo a braccio di everolimus.

Anche l'axitinib ha dimostrato di prolungare la PFS rispetto al sorafenib, ma, di nuovo, il prolungamento del sistema operativo rispetto al sorafenib non è risultato statisticamente significativo.

È noto che le caratteristiche dei pazienti e gli esiti di sopravvivenza negli studi randomizzati possono non essere necessariamente simili a quelli dei pazienti reali. Inoltre, molto recentemente altre tre opzioni terapeutiche sono emerse nella terapia di seconda linea dell'mRCC, cabozantinib, nivolumab e lenvatinib. Di fronte a così tante opzioni di trattamento disponibili, è importante rivalutare i risultati ottenuti con i farmaci attualmente disponibili.

L'obiettivo del presente studio retrospettivo e basato su registro, è quello di analizzare le strategie di trattamento di seconda linea per il carcinoma a cellule renali metastatico nella pratica del mondo reale e di stimarne i risultati dei pazienti trattati.

Il registro RENIS contiene dati sui pazienti che hanno iniziato la terapia con almeno un agente mirato per mRCC e contiene dati su circa il 95% di tutti i pazienti cechi con mRCC trattati con una terapia mirata di qualsiasi linea.

I dati nel registro RENIS sono archiviati in forma anonima e aggiornati due volte all'anno. Vengono registrate le caratteristiche basali del paziente e le informazioni su precedenti trattamenti come la chirurgia, la radioterapia o l'immunoterapia. I segni vitali, i parametri biochimici ed ematologici sono registrati prima dell'inizio della terapia mirata di qualsiasi linea, e la migliore risposta al trattamento, gli eventi avversi, PFS e OS sono valutati per tutto il periodo.

La risposta al trattamento viene valutata utilizzando la *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST) 1.1, mentre la tossicità del trattamento viene valutata secondo la *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI-CTCAE) Versione 3.0.

Il registro RENIS contiene dati su 3049 pazienti che hanno iniziato la terapia con almeno un agente mirato prima del 31 dicembre 2014. Il numero di pazienti nel registro RENIS che ha completato il trattamento di prima linea è stato di 2473. Di questi pazienti, 1253 (50,7%) hanno ricevuto almeno due diverse terapie mirate. In totale, 1029 pazienti erano eleggibili per questa analisi.

Sunitinib-everolimus è risultata essere la combinazione più frequentemente utilizzata (n = 390, 38%), seguita da sunitinib-sorafenib (n = 232, 23%), sorafenib-sunitinib (n = 139, 14%) e sorafenib-everolimus (n = 93, 9%).

566 pazienti sono deceduti prima della data di interruzione dei dati il 14 marzo 2016. Il tempo di *follow-up* medio dei pazienti sopravvissuti nella presente coorte era di 29,2 mesi dall'inizio della terapia mirata di prima linea. I risultati del trattamento sono stati analizzati per i tre agenti di seconda linea più comunemente utilizzati, vale a dire everolimus, sunitinib e sorafenib.

Prima della data di interruzione dei dati, il trattamento è stato interrotto in 446 (85,8%), 232 (96,7%) e 207 (90,8%) pazienti trattati con everolimus, sorafenib e sunitinib, rispettivamente. La progressione della malattia o la morte sono state le ragioni di interruzione del trattamento più frequenti (78,3%, 76,3% e 72,9% dei pazienti trattati con everolimus, sorafenib e sunitinib, rispettivamente).

Non sono state osservate differenze significative nella sopravvivenza tra le coorti trattate con agenti di seconda linea diversi.

Per i pazienti con mRCC *non-clear cell* (n = 58) la PFS era di 4,1 mesi (intervallo di confidenza al 95% [CI] 1,1-7,2), 4,1 mesi (IC 95% 1,1-7,2) e 17,8 mesi (IC 95% 0,1 -38,2) e OS 11,4 mesi (IC 95% 4,2-18,6), 14,3 mesi (IC 95% 8,2-20,3) e 36,5 mesi (IC 95% 0,1-73,0) per i pazienti trattati con everolimus (n = 30), sorafenib (n = 13) e sunitinib (n = 15), rispettivamente.

Tra tutti i pazienti che hanno interrotto la terapia, gli eventi avversi sono stati la causa dell'interruzione del trattamento nel 7,4%, 12,1% e 15,5% dei pazienti trattati con everolimus di seconda linea, sorafenib e sunitinib, rispettivamente.

Per verificare l'ipotesi che la PFS sul farmaco di seconda linea sia associata alla PFS sulla terapia di prima linea, è stata fissata una soglia PFS arbitraria di 9 mesi (corrispondente alla PFS media di 10 mesi riportata per gli agenti mirati di prima linea). Un'associazione tra PFS sulla terapia di prima linea e di seconda linea è stata osservata solo per everolimus di seconda

linea, ma non per sunitinib o sorafenib. Allo stesso modo, l'OS era associata alla PFS più lunga sulla terapia di prima linea solo nei pazienti trattati con everolimus di seconda linea.

Vengono qui riportati i dati relativi al registro nazionale sull'efficacia e la sicurezza di everolimus, sorafenib e sunitinib come terapia di seconda linea per la mRCC, che sono comparabili con i risultati di studi clinici prospettici randomizzati. Attualmente, nessun singolo agente può essere considerato univocamente superiore. Devono quindi essere osservate linee guida internazionali e il trattamento deve essere selezionato in conformità con le caratteristiche cliniche dei singoli pazienti.

Parole chiave: Carcinoma a cellule renali metastatico, registro nazionale, progression-free survival.

Conflitti d'interesse: RL e AP hanno entrambi ricevuto onorari per lezioni da Novartis, Pfizer, Bayer e Roche. TB ha ricevuto onorari per conferenze da Novartis, Pfizer, Bayer e Roche e borse di viaggio da Novartis e Bayer. BM ha ricevuto onorari per lezioni e il ruolo di consulente da Novartis, Pfizer, Bayer, BMS, Astellas e Roche e borse di viaggio da Novartis, Roche e BMS. MS ha ricevuto sovvenzioni di viaggio da Bayer.

Riferimenti bibliografici: Lakomy R, Poprach A, Bortlicek Z, Melichar B, Chloupkova R, Vyzula R, Zemanova M, Kopeckova K, Svoboda M, Slaby O, Kiss I, Studentova H, Juracek J, Fiala O, Kopecky J, Finek J, Dusek L, Hejduk K, Buchler T. Utilization and efficacy of second-line targeted therapy in metastatic renal cell carcinoma: data from a national registry. BMC Cancer. 2017 Dec 21;17(1):880. doi: 10.1186/s12885-017-3901-5.

Efficacia di ranolazina in pazienti con cardiomiopatia ipertrofica sintomatica: studio RESTYLE-HCM randomizzato, in doppio-cieco, placebo-controllato

A cura della Dott.ssa Benedetta Ferrara

La cardiomiopatia ipertrofica (HCM) colpisce 1 su 500 individui a livello globale. I sintomi comuni sono quelli di insufficienza cardiaca e limitazioni funzionali, mentre il 10-15% dei pazienti presenta sintomi congestizi gravi e il 5% va incontro a morte. Inoltre, i pazienti sono ad alto rischio di aritmia ventricolare, che rappresenta quindi la principale causa di morte cardiaca.

Ad oggi, non vi sono terapie in grado di cambiare il decorso clinico della HCM.

La ranolazina è un inibitore della corrente tardiva del sodio nelle cellule cardiache, che si innalza sotto varie condizioni patologiche, come ischemia miocardica, insufficienza cardiaca e ipertrofia cardiaca. La ranolazina ha mostrato un effetto benefico sulle proprietà diastoliche potenziate e la propensione all'aritmia del miocardio HCM, bloccando la corrente tardiva del sodio e riducendo il sovraccarico di calcio intracellulare. Inoltre, la ranolazina è usata per combattere l'ischemia miocardica in pazienti con malattia coronarica e dunque può prevenire l'ischemia e le conseguenze a lungo termine dell'HCM. Di conseguenza, questo farmaco sembra essere ideale per l'uso clinico nei pazienti con HCM, riducendo i sintomi acuti e migliorando la tolleranza e la qualità della vita.

Lo scopo di questo studio internazionale in doppio cieco placebo-controllato è stato quello di determinare l'efficacia e la sicurezza di ranolazina in pazienti con HCM sintomatica.

È stato condotto quindi uno studio di fase 2, multicentrico, randomizzato, placebo-controllato, in doppio cieco per dimostrare l'efficacia di un trattamento con ranolazina per 5 mesi in pazienti con HCM. I pazienti sono stati inclusi se: erano >18 anni di età; erano affetti da HCM, in linea con i criteri elettrocardiografici per la diagnosi; presentavano sintomi di limitata funzionalità di classe II o III secondo la "New York Heart Association"; riportavano un picco di consumo di ossigeno (VO₂) <75% rispetto a quella prevista in base a età e sesso al momento della valutazione; riportavano presenza di ritmo sinusale; riportavano assenza di ostruzione del tratto di efflusso ventricolare sinistro a riposo.

I criteri di esclusione comprendevano: donne con possibilità di gravidanza non usando adeguate precauzioni contraccettive; malattie ostruttive delle vie aeree; anomalie ematologiche o biochimiche clinicamente rilevanti; patologie gravi concomitanti; demenza, psicosi o abuso cronico di sostanze psicoattive o droghe; malattia renale; malattia epatica; concomitante trattamento con inibitori di CYP3A4, dronedarone, antiaritmici di classe Ia o III, induttori di CYP3A4, metformina (>1000mg al giorno), simvastatina (>20mg al giorno); QTc basale ≥ 500 ms.

Lo studio è stato condotto in conformità alla Dichiarazione di Helsinki. Tutti i pazienti hanno fornito un consenso informato.

L'*end-point* primario è stato definito come il cambiamento nel picco VO_2 rispetto al livello basale dopo 5 mesi di trattamento con ranolazina o placebo alla massima dose tollerata.

Gli *end-point* secondari sono stati: l'effetto del trattamento sulla funzione diastolica; lo stato sintomatico; il profilo neuro-ormonale (proBNP); e il carico del complesso prematuro ventricolare (PVC) per 24 h. Anche la determinazione di sicurezza e l'ECG standard a 12 derivazioni sono stati considerati due *end-point* secondari.

I pazienti inclusi nello studio sono stati sottoposti alla visita di screening, per raccogliere i dati demografici, la storia clinica, l'esame fisico, i test di laboratorio, l'ECG, il test di esercizio cardiopolmonare, il questionario "Minnesota Living With Heart Failure", il monitoraggio con holter per 24 ore, il rapporto E/E', la valutazione proBNP e il test di gravidanza sulle urine.

La ranolazina o il placebo sono stati somministrati alla dose iniziale di 500 mg; dopo 7 giorni, la dose è stata portata a 750 mg in tutti i pazienti e successivamente fino a 1000 mg dopo 7 giorni. Se la dose di 750 o 1000 mg non era tollerata, i pazienti hanno proseguito a 500 o 750 mg, rispettivamente.

La valutazione del picco VO_2 è stata condotta alla visita 1, 4 e 6. Un esercizio di ECG a 12 derivazioni è stato eseguito continuamente durante il test e dopo 5 minuti di ricovero. Sono stati valutati l'apporto di ossigeno, la produzione di diossido di carbonio ed il flusso respiratorio.

Tra luglio 2012 e giugno 2014, 119 pazienti sono stati esaminati per l'inclusione nello studio. 80 pazienti sono stati randomizzati, 40 per ranolazina e 40 per placebo. 11 pazienti hanno interrotto il trattamento, 5 nel gruppo con ranolazina e 6 nel gruppo con placebo. La non-aderenza è stata riportata in 4 pazienti, che hanno ricevuto <80% del trattamento atteso.

Il cambiamento nel picco VO_2 dal livello basale dopo 5 mesi di trattamento, che costituiva l'*end-point* primario, è stato 0.15 ± 3.96 al minuto nel gruppo con ranolazina vs -0.02 ± 4.25 mL/kg al minuto nel gruppo con placebo ($p=0.832$).

Il trattamento con ranolazina era associato ad una riduzione nel PVC di 24 ore rispetto al placebo (>50% di riduzione rispetto al livello basale nel 61% vs 31%, rispettivamente; $p=0.042$). Comunque, non sono state registrate differenze nei livelli di proBNP del gruppo con ranolazina rispetto a quello con placebo (media mediana geometrica, -3 pg/mL [-107, 142 pg/mL] vs 78 pg/mL [-71, 242 pg/mL]; $p=0.251$).

Inoltre, la valutazione del rapporto E/E' e gli *score* sulla qualità della vita non hanno riportato differenze significative tra i due gruppi.

Infine, il trattamento con ranolazina è risultato sicuro e ben tollerato.

La ranolazina non ha mostrato efficacia sulla performance di esercizio, sulla funzione diastolica, sui livelli di biomarkers o sulla qualità della vita nei pazienti con HCM. Il farmaco ha mostrato un profilo di sicurezza eccellente ed è risultato associato ad un ridotto PVC. La ranolazina può essere utilizzata in pazienti con HCM secondo le indicazioni standard per cui il farmaco è stato sviluppato, ovvero il controllo dell'angina.

Parole chiave: ranolazina, HCM

Conflitto di interessi: Il Dottor Camici ha ottenuto dei fondi dalla Menarini durante il periodo dello studio e delle *speaking fees* dalla Menarini, al di fuori del lavoro presentato. I Dottori Climent e Marin hanno ottenuto dei fondi dalla Menarini International durante lo studio. La Dottoressa Fornaro ha ottenuto dei fondi dalla Menarini International durante lo studio, al di fuori del lavoro presentato. Il Dottor Maier ha ottenuto contributi personali da Berlin-Chemie/Menarini e fondi da Gilead Science. Il Dottor Belardinelli è un presso Gilead Science, la compagnia che commercia ranolazina negli Stati Uniti, ed è autore o coautore di diversi brevetti sulla ranolazina che sono indirettamente o direttamente correlati ai dati descritti nel lavoro. I Dottori Olivetto e Mugelli hanno ottenuto fondi e contributi personali dal gruppo

Menarini, fuori da questo lavoro. G. Reggiardo ha ottenuto fondi dall'industria Farmaceutica durante lo studio. Gli altri autori non riportano conflitti di interesse.

Riferimenti bibliografici:

Olivotto I, Camici PG, Merlini PA, Rapezzi C, Patten M, Climent V, Sinagra G, Tomberli B, Marin F, Ehlermann P, Maier LS, Fornaro A, Jacobshagen C, Ganau A, Moretti L, Madrid AH, Coppini R, Reggiardo G, Poggesi C, Fattiroli F, Belardinelli L, Gensini G, Mugelli A. Efficacy of Ranolazine in Patients With Symptomatic Hypertrophic Cardiomyopathy. *The RESTYLE-HCM Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study*. *Circulation: Heart Failure*, 2018 Jan 10; 11: e004124.

Efficacia comparativa dei farmaci antiepilettici in bambini e adolescenti: risultati di una network meta-analisi

A cura della Dott.ssa Cristina Scavone

La maggior parte dei farmaci antiepilettici di recente commercializzazione è stata autorizzata per l'uso nella popolazione adulta e, dunque, spesso impiegata in modalità off-label in quella pediatrica. Sebbene l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) e la Food and Drug Administration (FDA) abbiano sancito che i risultati degli studi clinici di efficacia condotti in pazienti adulti con epilessia refrattaria con crisi focali possano essere estrapolati a bambini con età > 4 anni, è pur vero che molte sindromi epilettiche gravi sono esclusive dell'età pediatrica. Nel 2011, il National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ha pubblicato un aggiornamento delle linee guida sulla gestione dell'epilessia in età adulta e pediatrica.

Al fine di comparare l'efficacia dei farmaci antiepilettici nella popolazione pediatrica, è stata condotta una meta-analisi di studi clinici randomizzati (RCT), aggiornando alla data di febbraio 2017 la ricerca condotta dal NICE nelle sue ultime linee guida.

È stata impiegata la medesima strategia di ricerca del NICE nei database Embase e MEDLINE fino al 24 febbraio 2017, utilizzando i seguenti termini: "epilep*," "continuous spike wave of slow sleep," "Landau-Kleffner syndrome," "Lennox-Gastaut syndrome," ("infant*" e "spasms*"), "seizure*" e "convulsion*". Per ciascuno studio sono stati estratti i seguenti dati: rivista e anno di pubblicazione, sponsor, tipologia di epilessia, dati demografici, caratteristiche dello studio, numero di pazienti randomizzati e trattati, tipo e dosaggio dei farmaci, monoterapia o terapia di *add-on*, dati di efficacia e sicurezza. Ove possibile, gli studi sono stati meta-analizzati in accordo alla classificazione della sindrome epilettica [epilessia di nuova diagnosi con crisi focali o generalizzate, epilessia refrattaria con crisi focali, spasmi infantili o sindrome di West, sindrome di Dravet, sindrome di Lennox-Gastaut, crisi di assenza infantile, crisi di assenza giovanile, epilessia con punte centro-temporali (ECTS) ed epilessia mioclonica giovanile]. La qualità degli studi è stata valutata utilizzando la *Cochrane risk-of-bias tool*.

Sono stati selezionati complessivamente 4.302 RCT, incluse le 129 referenze riportate nelle linee guida NICE. Degli RCT selezionati, 46 sono stati inclusi nell'analisi qualitativa e 43 sono stati analizzati per i risultati di efficacia. Nei 46 RCT considerati sono stati arruolati complessivamente 5.652 pazienti (con età compresa tra 0 e 42 anni), randomizzati al trattamento con farmaci antiepilettici [carbamazepina (CBZ), clobazam (CLB), etosuccimide (ETS), nitrazepam (NZZ), fenobarbital (PB), fenitoina (PHT), sultiame (STM), acido valproico (VPA), felbamato (FBM), gabapentin (GPT), lamotrigina (LTG), levetiracetam (LEV), oxcarbazepina (OXC), topiramato (TPM), vigabatrin (GVG), zonisamide (ZNS), perampanel (PER), rufinamide (RUF), stiripentolo (STP)], ormone adrenocorticotropo (ACTH), prednisolone o placebo (PLB) e seguiti per un minimo di 7 giorni fino a un massimo di 4 anni. L'*attrition bias* è risultato il fattore di confondimento più frequentemente riscontrato negli RCT (n=28), seguito dal *performance* (n=19) e dal *detection bias* (n=15).

Quattro RCT hanno arruolato 642 pazienti (età: 2-17 anni) con epilessia focale di nuova diagnosi; i pazienti sono stati randomizzati a ricevere CBZ, PHT, PB, VPA, LTG o OXC. I confronti, diretti e misti, non hanno mostrato alcuna differenza significativa in termini di efficacia tra gli antiepilettici. Nove RCT hanno arruolato 1.591 pazienti (età: 3-17 anni) con epilessia focale refrattaria, randomizzati a ricevere OXC, TPM, LEV, GPT, ZNS, PER o PLB. Nei confronti diretti, tutti gli antiepilettici, ad eccezione di TPM e GPT, sono risultati più efficaci di

PLB in termini di riduzione $\geq 50\%$ dell'epilessia. Due RCT hanno arruolato 105 pazienti con ECTS. In particolare, lo studio di Coppola e coll., condotto in 39 pazienti (età media: 9 anni), non ha mostrato la superiorità di LEV rispetto a OXC (OR: 1,42, Intervallo di Confidenza, IC95%: 0,61-20,00). Al contrario, Rating e coll. hanno riscontrato una maggiore efficacia di STM rispetto a PLB in termini di libertà da crisi (OR= 10.42, IC 95% = 3,29-33,03) in 66 pazienti (età media: 8 anni). Quattro RCT hanno arruolato 623 pazienti con crisi di assenza infantile e giovanile di nuova diagnosi; tali pazienti sono stati randomizzati a ricevere ETS, VPA, LTG o LEV. Nei confronti diretti e misti, non sono state riscontrate differenze, in termini di libertà da epilessia, tra ETS e VPA. LTG è risultata meno efficace di ETS e VPA in confronti diretti (OR: 0,32, IC95%: 0,19-0,54 e OR:0,36, IC95%: 0,23-0,59) e misti (OR: 0,34, 95% CrI: 0,13-0,95 e OR: 0,37, 95% CrI: 0,15-0,92). Due RCT hanno arruolato 71 pazienti (età: 9-43 anni) con epilessia mioclonica giovanile, randomizzati a ricevere TPM o VPA. Non è stata riscontrata alcuna differenza tra TPM e VPA (OR: 1,39, IC95%: 0,48-4,04). Quattordici RCT hanno arruolato 1.218 pazienti (età: 0-24 mesi) con spasmi infantili, randomizzati a ricevere ACTH, prednisolone, prednisone, GVG, NZP, TPM, LEV o PLB. Nei confronti misti, non sono state riscontrate differenze in termini di riduzione dell'epilessia $\geq 50\%$ tra tutti i farmaci considerati; soltanto GVG è risultato meno efficace di ACTH (OR: 0,41, IC95%: 0,20-0,86). Cinque RCT hanno arruolato 717 pazienti (età: 4-37 anni) con sindrome di Lennox-Gastaut, randomizzati a ricevere CLB, LTG, TPM, FBM, RUF o PLB. Nei confronti diretti, RUF, LTG e CLB sono risultati più efficaci di PLB. Nei confronti misti, TPM ha mostrato superiorità rispetto a PLB (OR: 1.4e + 11, 95% CrI: 15-1,1e + 28) ed a RUF, FBM, LTG e CLB. Infine, 1 studio ha arruolato 42 pazienti (età: 3-20 anni) con sindrome di Dravet, randomizzati a ricevere STP o PLB. L'*outcome* considerato, libertà dall'epilessia, è stato raggiunto nel 43% dei pazienti trattati con STP vs 0% dei pazienti trattati con PLB (OR: 31,16, IC 95% = 1,66-583,26). L'analisi degli *outcome* di sicurezza, valutati in 22 RCT, ha mostrato un tasso di ritiro dallo studio superiore al 10% in pazienti trattati con PB, VPA, PHT, CBZ e CLB. LTG ha presentato un miglior profilo di tollerabilità rispetto a CBZ.

Dai risultati della presente meta-analisi emerge che CBZ e LTG sono i farmaci più efficaci nel trattamento dell'epilessia focale di recente diagnosi. Nessun antiepilettico, ad eccezione di LEV, PER e TPM, è risultato superiore a PLB nella riduzione $\geq 50\%$ della frequenza delle crisi in pazienti con epilessia focale refrattaria. ETS e VPA sono risultati più efficaci di LTG nel trattamento dell'epilessia con assenza di convulsioni, mentre TPM e VPA hanno mostrato un profilo di efficacia comparabile nell'epilessia mioclonica giovanile. ACTH e corticosteroidi sono risultati i farmaci più efficaci nel trattamento degli spasmi infantili. Nei confronti misti, TPM è risultato più efficace di PLB e di altri antiepilettici nel ridurre la frequenza complessiva delle crisi in pazienti con sindrome di Lennox-Gastaut. Infine, i risultati degli RCT condotti in pazienti con ECTS e sindrome di Dravet sono stati inconcludenti.

Molti degli studi inclusi nella presente meta-analisi presentavano caratteristiche eterogenee, una scarsa qualità metodologica, un *follow-up* di breve durata e risultati di limitata rilevanza clinica. Questa meta-analisi ha messo in evidenza i numerosi limiti dell'attuale conoscenza sul trattamento farmacologico dell'epilessia in età pediatrica e la conseguente arbitrarietà nella scelta del trattamento farmacologico. Al fine di superare questi limiti, le agenzie regolatorie EMA e FDA stanno valutando i fattori chiave coinvolti nell'estrapolazione dei dati di efficacia dalla popolazione adulta a quella pediatrica. Sulla base delle conoscenze attualmente disponibili ed al fine di disporre di risultati di efficacia clinicamente rilevanti, occorrerà promuovere la conduzione di studi clinici comparativi, di elevata qualità metodologica, con validi criteri di inclusione e durata appropriata di *follow-up*.

Riferimento bibliografico: Rosati A, Ilvento L, Lucenteforte E, Pugi A, Crescioli G, McGreevy KS, Virgili G, Mugelli A, De Masi S, Guerrini R. Comparative efficacy of antiepileptic drugs in children and adolescents: A network meta-analysis. *Epilepsia*. 2017 Dec 22.

Parole chiave: farmaci antiepilettici, epilessia, meta-analisi, pazienti pediatrici, studi clinici randomizzati.

Conflitti di interesse: nessun conflitto di interesse dichiarato.

Quando la metformina non è sufficiente - pro e contro sui SGLT2 e sui DPPI come seconda linea nel DM di tipo II*A cura del Prof. Domenico Motola*

I pazienti affetti da diabete di tipo II, oltre all'ipoglicemia che ne rappresenta la caratteristica peculiare, presentano anche altri disturbi metabolici. Circa l'85% di questi pazienti sono in sovrappeso, oltre il 50% è obeso, è spesso presente ipertensione (tra il 50 e il 75%). Queste patologie concomitanti amplificano il rischio di danni macrovascolari e di mortalità. Quest'ultimo rischio, maggior per i maschi rispetto alle femmine, comprende tutte le manifestazioni di danno cardiovascolare, come infarto, ictus, angina, scompenso cardiaco ecc. Una terapia ideale per il diabete oltre a migliorare i livelli di glicemia dovrebbe anche affrontare queste patologie concomitanti. I farmaci tradizionali sono ottimi nel ridurre la glicemia ma possono causare aumento di peso, non influiscono sulla pressione sanguigna e possono aumentare il rischio di ipoglicemia. Le più nuove classi farmacologiche degli inibitori della dipeptil-peptidasi (DPP4) e gli inibitori del cotrasportatore sodio glucosio di tipo 2 (SGLT2) rappresentano terapie aggiuntive potenzialmente utili per il trattamento del diabete. In particolare, gli SGLT2 inducono riduzione del peso e della pressione sanguigna e, unitamente al basso rischio di ipoglicemia, possono migliorare gli stili di vita e la qualità di vita dei pazienti diabetici.

L'obiettivo del presente manoscritto è quello di confrontare il ruolo in terapia di queste due classi di farmaci sia in termini di terapia sequenziale sia come terapia aggiuntiva al trattamento con metformina.

I DPP4 disponibili in Europa sono l'alogliptin, il linagliptin, il saxagliptin, il sitagliptin e il vildagliptin e possono essere utilizzati in monoterapia o in aggiunta a trattamenti di base. L'effetto ipoglicemizzante è equivalente tra le varie molecole e, quando utilizzati in monoterapia, inferiore a quello della metformina, mentre in associazione a metformina la loro efficacia è simile a tiazolidindioni e sulfaniluree. Gli SGLT2 al momento disponibili in EU e USA sono canagliflozin, dapagliflozin e empagliflozin. La riduzione dell'emoglobina glicata è simile a quella delle sulfaniluree quando utilizzati come terapia add-on. Sono al momento disponibili pochi dati di confronto testa-a-testa tra DPP4 e SGLT2. I dati provenienti da studi sperimentali hanno evidenziato una maggiore efficacia del canagliflozin rispetto a sitagliptin (in aggiunta a metformina e sulfanilurea) nella riduzione dell'emoglobina glicata. Stessa indicazione è giunta da uno studio di confronto tra le due molecole in monoterapia. Un altro studio di confronto tra empagliflozin e sitagliptin ha invece concluso per una efficacia sovrapponibile. I risultati di studi osservazionali sono al momento più favorevoli ai SGLT2. È stato suggerito che i DPP4 possano essere più attivi quando i livelli di emoglobina glicata di base siano inferiori all'8% dato che l'effetto ipoglicemizzante dei SGLT2 e la conseguente glicosuria possano essere più efficaci quando i livelli glicemia di partenza sono più alti.

I DPP4 non hanno effetti sul peso corporeo mentre nel caso dei SGLT2 è stato osservato un importante effetto di riduzione del peso corporeo sia quando utilizzati in monoterapia sia quando associati ad altri farmaci ipoglicemizzanti. La riduzione media del peso corporeo è stata di 2 kg con un effetto duraturo e associato a riduzione della circonferenza addominale e del grasso corporeo, effetti positivi in un paziente diabetico sovente sovrappeso. La progressiva riduzione di attività delle cellule beta-pancreatiche dovuta alla prolungata iperglicemia rappresenta un evento chiave nella progressione della malattia nel diabetico di tipo II. Quindi farmaci che preservino o ristabiliscano la funzionalità di tali funzioni potrebbero avere effetti clinici molto positivi. Entrambi le classi di farmaci hanno dimostrato di invertire il danno delle beta-cellule causato dalla glucotossicità, tuttavia la maggior parte delle evidenze provengono da studi su animali. Questi dati preliminari suggeriscono un potenziale effetto di questi farmaci sulla progressione della patologia.

Il miglioramento glicemico con le terapie disponibili tende a ridursi con il passare del tempo con la necessità di ampliare le terapie man mano che la patologia progredisce. Studi a lungo termine con i DPP4 hanno evidenziato una riduzione dell'effetto simile ai farmaci tradizionali mentre nel caso dei SGLT2, al momento sono disponibili i dati per il canagliflozin a 4 anni e

questi dati evidenziano che si ha perdita del controllo glicemico è stato simile a quello osservato con DPP4. Uno studio simile con empagliflozin, di cui ora si dispongono solo i dati a due anni, ha invece osservato una permanenza degli effetti su glicemia, riduzione di peso e riduzione di pressione sanguigna.

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza delle due classi di farmaci, da segnalare il rischio di infezioni genitourinarie e di chetoacidosi con gli SGLT2 e lo scompenso cardiaco con il saxagliptin. Le infezioni genitourinarie degli SGLT2 sono generalmente di natura micotica e riguardano maschi e femmine. Più di recente è emerso il problema della chetoacidosi con numerose segnalazioni spesso in associazione a lievi aumenti del glucosio ematico. Un certo numero di casi ha riguardato pazienti con diabete di tipo I nei quali gli SGLT2 sono stati utilizzati in maniera off-label. Nei pazienti con diabete di tipo II si stima che il rischio di chetoacidosi sia molto basso e associato a scarso apporto nutrizionale, patologie concomitanti, riduzione della dose di insulina e assunzione di alcool. Per quanto riguarda la tossicità cardiovascolare, le autorità regolatorie richiedono la dimostrazione della sicurezza cardiovascolare che è stata dimostrata per tutte le DPP4 tranne che per il saxagliptin sebbene con dati contrastanti. Per i DPP4 è noto anche l'aumento del rischio di pancreatite acuta che però non è stato confermato in tutti gli studi disponibili. I DPP4 sono stati inoltre associati a poliartrite, reversibile alla sospensione della terapia. Più di recente, l'FDA ha emanato un avviso di sicurezza riguardante il rischio di amputazione delle estremità con canagliflozin.

Come già detto, la maggior parte di pazienti con diabete di tipo II presenta altre comorbidità per cui esistono categorie di pazienti che potrebbero maggiormente beneficiare i pazienti dall'uso di DPP4 e di SGLT2, come ad esempio i pazienti con obesità, che potrebbero beneficiare della riduzione di peso data dagli SGLT2, e i pazienti con ipertensione per i quali tutti gli SGLT2 hanno dimostrato di ridurre la pressione sanguigna e quindi potrebbero rappresentare una valida opzione in aggiunta a metformina. Con gli SGLT2 bisogna prestare attenzione all'uso negli anziani per il rischio di riduzione del volume e per il succitato rischio di infezioni genitourinarie, particolarmente critiche in questa fascia d'età.

È opinione comune che l'inizio della terapia antidiabetica debba avvenire il prima possibile per ridurre le complicazioni a lungo termine. I DPP4 e gli SGLT2 presentano buoni dati di efficacia in aggiunta a metformina (che rimane la prima linea di terapia raccomandata a livello mondiale) e, inoltre, concorrono a ridurre l'incidenza di diarrea associata a metformina. Secondo l'associazione americana dei diabetologi gli SGLT2 rappresentano la seconda linea di terapia prima delle sulfaniluree e dell'insulina. Nel caso di pazienti che necessitino contemporaneamente di riduzione di peso corporeo e di riduzione della pressione sanguigna, gli SGLT2 rappresentano la migliore opzione terapeutica. Meno evidenze sono al momento disponibili per quanto riguarda la terapia di combinazione di DPP4 e SGLT2, sebbene in alcuni casi potrebbe essere presa in considerazione.

In conclusione, gli SGLT2 offrono vantaggi aggiuntivi rispetto ad altre terapie di seconda linea con un rischio pressoché nullo di ipoglicemia. Inoltre, l'adozione precoce di un SGLT2 comporterebbe benefici cardiovascolari a lungo termine con un controllo glicemico più duraturo rispetto ad altre terapie di seconda linea. Da monitorare attentamente per il rischio di infezioni e di chetoacidosi. Anche i DPP4 presentano vantaggi rispetto ad altre terapie di seconda linea, non hanno effetti sul peso e non aumentano il rischio di ipoglicemia e andrebbero preferiti in pazienti che non tollerano gli effetti indesiderati di altri farmaci, negli anziani e in pazienti con danno renale.

Parole chiave

Diabete di tipo II, DPP4, SGLT2, efficacia, sicurezza.

Conflitti d'interesse

I 3 autori dichiarano numerosi conflitti di interessi anche rilevanti ai fini del presente manoscritto.

Riferimento bibliografico

Avogaro A, Delgado E, Lingvay I. When Metformin Is Not Enough: Pros and Cons of SGLT2 and DPP-4 Inhibitors as a Second Line Therapy. *Diabetes Metab Res Rev*. 2018 Jan 10. doi: 10.1002/dmrr.2981.

Somministrazione di osimertinib in pazienti con tumore avanzato del polmone non a piccole cellule (NSCLC), positivo a mutazione EGFR*A cura della Dott.ssa Emanuela Salvatorelli*

Gli inibitori tirosin chinasici-EGFR (EGFR-TKI) di prima o seconda generazione, come gefitinib, erlotinib e afatinib, rappresentano la terapia d'elezione per pazienti con tumore al polmone non a piccole cellule (NSCLC), positivo a mutazione EGFR. Rispetto alla chemioterapia, questi farmaci aumentano la sopravvivenza libera da progressione (5,6 vs 11,00 mesi, rispettivamente). Osimertinib è un EGFR-TKI irreversibile, di terza generazione somministrabile per via orale, sensibile alla mutazione T790M e con attività ridotta per EGFR wild type. Sulla base dei risultati ottenuti dallo studio clinico AURA, osimertinib è stato approvato per il trattamento di pazienti con NSCLC metastatico, T790M-positivo che presentavano progressione della malattia durante o dopo la terapia standard con EGFR-TKI. I dati preclinici confermano la capacità di osimertinib di attraversare la barriera emato-encefalica e di penetrare nel sistema nervoso centrale (SNC). Dati preclinici e risultati di studi clinici di fase I suggeriscono che osimertinib potrebbe essere efficace anche come trattamento di prima linea per pazienti con NSCLC avanzato e con mutazione EGFR.

È stato condotto uno studio di fase III (FLAURA) per valutare l'efficacia e la tollerabilità di osimertinib in pazienti con NSCLC avanzato, non trattato precedentemente e positivo a mutazione EGFR, rispetto a terapia con gefitinib o erlotinib.

Sono stati arruolati 556 pazienti con NSCLC avanzato, non trattato precedentemente, positivo a mutazione EGFR (delezione dell'esone 19 o L858R); i pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere osimertinib (80 mg/die) o un EGFR-TKI (gefitinib 250 mg/die o erlotinib 150 mg/die). La durata media del trattamento è stata pari a 16,2 mesi per osimertinib e 11,5 mesi per EGFR-TKI. L'*endpoint* primario era la valutazione della sopravvivenza libera da progressione, definita come il tempo che intercorreva dalla randomizzazione fino a progressione della malattia o a morte per qualsiasi causa. Sono rientrati, invece, tra gli *endpoint* secondari la sopravvivenza globale, la risposta alla terapia, la durata e l'intensità della risposta e la tollerabilità dei due trattamenti. Le valutazioni tumorali sono state eseguite al tempo zero, ogni 6 settimane per 18 mesi e successivamente ogni 12 settimane fino a progressione della malattia.

In accordo ai risultati dello studio, la mediana della sopravvivenza libera da progressione era pari a 18,9 mesi nel gruppo osimertinib e 10,2 mesi nel gruppo EGFR-TKI (*hazard ratio* per progressione di malattia o morte 0,46; Intervallo di Confidenza - IC95%, 0,37 a 0,57; $P < 0,001$). La durata media del *follow-up* per la sopravvivenza libera da progressione era, rispettivamente, pari a 15,0 e 9,7 mesi. La valutazione della sopravvivenza libera da progressione era significativamente maggiore nel gruppo osimertinib rispetto al gruppo EGFR-TKI. L'efficacia clinica di osimertinib rispetto agli EGFR-TKI in termini di sopravvivenza libera da progressione è stata dimostrata anche in diversi sottogruppi di pazienti, inclusi quelli suddivisi per etnia (asiatica vs non asiatica), per tipo di mutazione EGFR (delezione Ex19 vs L858R) e per presenza o assenza di metastasi del SNC. La percentuale di risposta è risultata simile in entrambi i gruppi: 80% per osimertinib e 76% per gefitinib o erlotinib (*odds ratio*, 1,27; IC95%, da 0,85 a 1,90; $P = 0,24$). Mancano risultati statistici sulla sopravvivenza globale per entrambi i gruppi di trattamento per mancanza di dati (data maturity 25%). La durata media della risposta era 17,2 mesi con osimertinib e 8,5 mesi con EGFR-TKI. Il tasso di sopravvivenza a 18 mesi era 83% per osimertinib e 71% per EGFR-TKI. Eventi avversi di grado 3 o superiore sono stati segnalati in percentuale minore nel gruppo osimertinib rispetto al gruppo EGFR-TKI (34% vs 45%, rispettivamente). Gli eventi avversi più frequentemente riportati per qualsiasi causa sono stati rash cutaneo o acne (58% nel gruppo osimertinib e 78% nel gruppo EGFR-TKI), diarrea (58% e 57%, rispettivamente) e secchezza della cute (36% in ciascun gruppo). Al contrario, sono stati segnalati eventi cardiaci (alterazioni dell'intervallo QT) in una percentuale maggiore per il gruppo osimertinib (10%) rispetto al gruppo EGFR-TKI (5%). Non si sono comunque verificati eventi avversi fatali di torsioni di punta o prolungamento del tratto QT in entrambi i gruppi di trattamento.

Complessivamente, sono stati segnalati eventi avversi gravi in 60 pazienti (22%) nel gruppo osimertinib e 70 (25%) nel gruppo EGFR-TKI.

I risultati di questo studio clinico dimostrano che nei pazienti con NSCLC avanzato, positivo a mutazione EGFR, non trattato precedentemente, la terapia con osimertinib aumenta significativamente il tempo della sopravvivenza libera da progressione rispetto agli EGFR-TKI, e con un rischio di progressione della malattia o di morte inferiore al 54%. I dati sulla tollerabilità hanno evidenziato che il profilo di sicurezza di osimertinib risulta simile a quello degli EGFR-TKI, ma con percentuali inferiori di eventi avversi di grado 3 o superiore. Osimertinib era efficace anche nei pazienti che presentavano metastasi del SNC, riducendo la frequenza della progressione della malattia nel SNC rispetto al gruppo trattato con EGFR-TKI.

Il meccanismo più comune di resistenza agli EGFR-TK di prima generazione è la mutazione T790M; altri meccanismi di resistenza sono l'amplificazione di HER2, MET e MAPK1, la mutazione di PIK3CA e BRAF e la trasformazione di piccole cellule. Meccanismi di resistenza a osimertinib, identificati in pazienti con NSCLC positivo a T790M dopo trattamento con EGFR-TKI, includono mutazioni acquisite su EGFR, amplificazione di MET e HER2 e trasformazione di piccole cellule. Quali siano i meccanismi di resistenza dopo somministrazione di osimertinib come terapia di prima linea non è ancora chiaro e al momento solo un'analisi genomica su nove pazienti ha dimostrato assenza di mutazione T790M acquisita. A tal proposito, per fornire ulteriori informazioni sui meccanismi di resistenza gli autori suggeriscono il dosaggio plasmatico di campioni post-progressione di pazienti inclusi nello studio. I punti di forza dello studio FLAURA sono stati: disegno in doppio cieco; arruolamento di pazienti da tutto il mondo; confronto con EGFR-TKI più utilizzati; disponibilità di verifica di outcomes radiografici a conferma di valutazioni sperimentali; ricerca di mutazioni nella maggior parte dei pazienti; inclusione di pazienti con metastasi del SNC; e possibilità di optare per la terapia con osimertinib per pazienti con tumori T790M-positivi dopo la progressione della malattia durante la terapia con EGFR-TKI. I limiti invece sono stati: esclusione di afatinib nel gruppo di confronto (al tempo dello studio clinico afatinib non era frequentemente utilizzato e non era ancora disponibile come terapia standard, tuttavia una recente meta-analisi ha dimostrato che non c'è differenza di efficacia tra afatinib, erlotinib e gefitinib); e la non obbligatorietà della risonanza magnetica alla testa per tutti i pazienti, limitando la capacità di rilevare eventuali metastasi cerebrali asintomatiche.

In conclusione, osimertinib ha mostrato un'efficacia superiore a quella degli EGFR-TKI come trattamento di prima linea nei pazienti con NSCLC avanzato, positivo a mutazione EGFR, evidenziando un profilo di tollerabilità simile e percentuali inferiori di eventi avversi gravi.

Riferimento bibliografico: Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, Dechaphunkul A, Imamura F, Nogami N, Kurata T, Okamoto I, Zhou C, Cho BC, Cheng Y, Cho EK, Voon PJ, Planchard D, Su WC, Gray JE, Lee SM, Hodge R, Marotti M, Rukazenkov Y, Ramalingam SS; FLAURA Investigators. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Jan 11;378(2):113-125.

Parole chiave: NSCLC, EGFR, osimertinib, studio clinico di fase III.

Conflitti di interesse: lo studio è stato finanziato da AstraZeneca.

Efficacia ed "effectiveness" dell'associazione valsartan/amlodipina e valsartan/amlodipina/idroclorotiazide nel trattamento dell'ipertensione: gli RCT vs gli studi osservazionali

A cura della Dott.ssa Concetta Rafaniello

Che gli studi clinici randomizzati e controllati (RCT) rappresentino l'"optimum" in termini di evidenze scientifiche è inconfutabile; tuttavia, oggi, è indiscutibile anche che i risultati di studi osservazionali condotti in setting di reale pratica clinica "real world evidence" su popolazioni

eterogenee e numerose abbiano un valore aggiunto, poiché in grado di fornire al clinico il reale valore di una strategia terapeutica, non a caso, infatti, si parla di "real world evidence". L'ipertensione rappresenta ancora oggi uno dei più importanti fattori di rischio cardiovascolare, nonostante il vasto armamentario terapeutico di cui oggi il clinico dispone. Il controllo della pressione può, infatti, essere raggiunto attraverso la combinazione di più farmaci con target diversi. Le terapie combinate raccomandate sono rappresentate da farmaci in grado di inibire il sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS), quali inibitori dei recettori dell'angiotensina (IRA) o inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-I) somministrati insieme a farmaci calcio-antagonisti e/o diuretici quando i livelli pressori lo richiedono.

Pertanto, obiettivo di tale analisi è stato quello di confrontare i risultati degli RCT vs quelli di studi di "real world evidence" (RWE) rispetto all'associazione valsartan/amlodipina (Val/Aml) e valsartan/amlodipina/idroclotiazide (Val/Aml/HCTZ) in pazienti con ipertensione non controllata (>140/90 mmHg).

A tale scopo sono stati selezionati studi condotti per 8-12 settimane; studi di durata superiore sono stati considerati fino alla 12esima settimana al fine di rendere confrontabili i diversi risultati. Per gli studi crossover, o per quelli che prevedevano una progressiva modifica delle dosi, è stata presa in considerazione, ai fini dell'analisi, solo la prima parte, vale a dire un periodo di osservazione, ad esempio, pari ad un minimo di 60 giorni fino ad un massimo di 90. La maggior parte degli RCT selezionati erano in doppio cieco e prevedevano una fase di titolazione forzata verso dosi elevate (Val/Aml 160/10 mg o 320/10 mg) al contrario degli studi RWE. Sono stati inclusi nell'analisi soggetti di sesso maschile e di sesso femminile, di età ≥ 18 anni con ipertensione non controllata (PAS >140 mmHg e/o PAD >90 mmHg), trattati con dosi diverse dell'associazione doppia Val/Aml (Exforge®; 80/5, 160/5, 160/10, 320/5 or 320/10 mg) o di quella tripla Val/Aml/HCTZ (Exforge HCT®; 160/5/12.5, 160/5/25, 160/10/12.5, 160/10/25 or 320/10/25 mg) o placebo. Sono stati esclusi dall'analisi pazienti per i quali non erano disponibili valori al basale, mentre sono stati considerati quelli con un follow-up effettuato dopo 60-90 giorni dal basale. Gli outcomes di interesse sono stati: 1) valori medi di pressione arteriosa sistolica (msPAS), 2) pressione arteriosa diastolica (msPAD) e 3) pressione arteriosa differenziale (msPP). Ai fini dell'analisi sono stati presi in considerazione i cambiamenti dei tre outcomes appena descritti dal basale alla 12esima settimana. Dataset per l'associazione doppia Val/Aml: Nell'analisi sono stati inclusi 23 studi; di questi, 15 erano RCT condotti in diversi paesi su un totale di 5542 pazienti con ipertensione da lieve-moderata o non controllata, PAS >140 mmHg e/o PAD >90 mmHg (Val/Aml 80/5 mg: n=744, 160/5 mg: n=2467, 160/10 mg: n=1439, 320/5 mg: n=126 and 320/10 mg: n=766). Dei 23, 8 studi erano osservazionali e facevano parte dello studio ad ombrello EXCITE, condotto in circa 13 paesi, includendo 1397 pazienti (Val/Aml 80/5 mg: n=356, 160/10 mg: n=321, 160/5 mg: n=709, 320/5 mg: n=9 and 320/10 mg: n=2). Dei 15 RCT inclusi nell'analisi, in 11 era prevista una titolazione forzata verso dosi elevate, in 4, invece, i soggetti arruolati erano trattati a dosi fisse (Val/Aml 160/5 mg o 160/10 mg). Nei pazienti arruolati nello studio EXCITE, era prevista o la titolazione della dose o lo switch da un antipertensivo ad un altro o dalla doppia combinazione alla tripla in caso di mancato controllo della pressione. Dataset per l'associazione tripla Val/Aml/HCTZ: Per la tripla associazione sono stati selezionati, in totale, 7 studi, di cui 2 RCT condotti in 15 paesi coinvolgendo 804 pazienti con ipertensione (Val/Aml/HCTZ 160/10/25 mg: n=233 and 320/10/25 mg: n=571). Dei rimanenti, 5 erano studi osservazionali condotti in 7 paesi su 9380 pazienti (Val/Aml/HCTZ 160/5/12.5 mg: n=4413, 160/5/25 mg: n=608, 160/10/12.5 mg: n=2365, 160/10/25 mg: n=962, and 320/10/25 mg: n=1032). In entrambi gli RCT la titolazione era forzata verso dosaggi più elevati (Val/Aml/HCTZ 320/10/25 mg), mentre negli osservazionali la titolazione era opzionale. Tutti gli studi selezionati per tale analisi erano stati condotti in ottemperanza all'International Conference on Harmonization (ICH) Harmonized Tripartite Guidelines for Good Clinical Practice e alla Dichiarazione di Helsinki; inoltre, ogni studio era stato approvato dal rispettivo Comitato Etico e tutti i pazienti avevano fornito il consenso informato firmato prima dell'arruolamento. Per l'analisi sono stati confrontati i livelli simili della dose della combinazione doppia Val/Aml utilizzata negli RCT vs gli studi osservazionali. Utilizzando un modello lineare ad effetti misti e fattori casuali, sono stati confrontati gli effetti dei trattamenti farmacologici e della tipologia di studio sulla riduzione degli outcomes dal basale alla 12esima settimana. Per il confronto, il

modello di analisi è stato corretto per PAS al basale, età, sesso, indice di massa corporea (BMI), razza e paese. La significatività è stata impostata a valori di $p < 0.05$. A causa del fatto che tra le due tipologie di studio non è stato possibile procedere ad un confronto esatto per le diverse formulazioni, il confronto tra dose è risultato problematico per l'associazione tripla Val/Aml/ACTZ e, quindi, i risultati sono stati aggregati in maniera descrittiva. Il pattern delle interazioni è stato ulteriormente valutato mediante le medie dei minimi quadrati (least squares means - LSM). *Risultati per Val/Aml*: l'età media dei pazienti è risultata pari a 57.0 e 57.5 anni rispettivamente negli RCT e negli studi RWE. Il valore medio della PAS al basale è risultato più elevato negli studi RWE (164.6 vs 155.3 mmHg). Tra le due tipologie di studio sono risultate comparabili sia le caratteristiche demografiche che le patologie dei pazienti. In generale, i valori al basale negli studi RWE sono risultati più elevati rispetto agli RCT, suggerendo, quindi, uno stato patologico più grave dei soggetti arruolati. In entrambe le tipologie di studio e a tutti i livelli di dose è stata osservata una riduzione significativa in termini di LSM msPAS/msPAD e msPP dal basale alla 12esima settimana a ($p < 0.05$). Relativamente all'outcome msPAS, dopo aver corretto i dati per fattori confondenti, la riduzione totale alla 12esima settimana è risultata più elevata negli RCT. La differenza nella riduzione di LSM msSBP negli RCT vs studi RWE alla 12esima settimana è stata osservata come segue: Val/Aml 80/5 mg: -17.4 vs -15.2 mmHg, 160/5 mg: -21.8 vs -16.4 mmHg, 160/10 mg: -24.5 vs -17.4 mmHg, 320/5 mg: -25.8 vs -16.7 mmHg and 320/10 mg: -25.8 vs -24.1 mmHg. Il modello di analisi lineare ad effetti misti ha evidenziato in generale una differenza statisticamente significativa tra i due modelli studio (-23.1 vs -17.9 mmHg; $p = 0.04$). In termini di msPAD, anche in questo caso, l'analisi, corretta per fattori confondenti, ha evidenziato una riduzione alla 12esima settimana maggiore negli RCT vs gli studi RWE. La differenza nella riduzione di LSM msPAD negli RCT vs studi RWE alla 12esima settimana è stata osservata come segue: Val/Aml 80/5 mg: -11.8 vs -9.9 mmHg, for 160/5 mg: -12.5 vs -10.4 mmHg, for 160/10 mg: -14.6 vs -10.5 mmHg, for 320/5 mg: -14.4 vs -5.2 mmHg and for 320/10 mg: -15.7 vs -9.8 mmHg. Il modello di analisi ad effetti misti, anche in questo caso, ha evidenziato una differenza statisticamente significativa tra gli RCT e gli studi RWE (-13.8 vs -9.1 mmHg, $p = 0.003$). In termini di msPP, non sono emerse differenze in statisticamente significative tra i due disegni di studio (-8.6 vs -9.3 mmHg; $p = 0.77$). *Data set Val/Aml/HCTZ*: L'età media dei pazienti è risultata pari a 63,1 anni e la PAS media di 160.6 mmHg (dati aggregati degli RCT e studi di RWE). Le caratteristiche demografiche al basale e le condizioni patologiche sono risultate confrontabili tra i due dataset e tra i gruppi trattati con l'associazione tripla Val/Aml/HCTZ. Sia negli RCT che negli studi RWE la riduzione degli outcome è risultata significativa ($p < 0.05$). Solo due dosaggi dell'associazione tripla Val/Aml/HCTZ sono risultati confrontabili tra i due tipi di studi: 160/10/25 mg e 320/10/25 mg. In termini di ms PAS, la riduzione negli RCT e RWE è risultata rispettivamente di Val/Aml/HCTZ 160/10/25 mg: -31.2 vs -25.2 mmHg e Val/Aml/HCTZ 320/10/25 mg: -32.3 vs -27.3 mmHg. Per gli altri dosaggi utilizzati negli studi RWE, la riduzione della PAS è stata di -28.7 mmHg (dal basale 159.4 mmHg) per Val/Aml/HCTZ 160/5/12.5 mg, -26.6 mmHg (dal basale 157.9 mmHg) per Val/Aml/HCTZ 160/5/25 mg e -25.1 mmHg (dal basale 159.8 mmHg) per Val/Aml/HCTZ 160/10/12.5 mg. Relativamente alla PAD, la riduzione osservata negli RCT vs gli studi RWE è stata rispettivamente: Val/Aml/HCTZ 320/10/25 mg: -14.8 vs -13.7 mmHg and for Val/Aml/HCTZ 160/10/25 mg: -12.5 vs -12.9 mmHg. Per altri dosaggi utilizzati negli studi osservazionali, la riduzione della PAD LSM è stata di -14.0 mmHg (dal basale, 93.2 mmHg) per 160/5/12.5 mg, -13.3 mmHg (dal basale 92.2 mmHg) per 160/5/25 mg e -13.1 mmHg (dal basale 91.8 mmHg) per 160/10/12.5 mg di Val/Aml/HCTZ. Per la pressione differenziale (msPP), dopo aver corretto per i valori al basale, la riduzione osservata nelle due tipologie di studio, RCT vs RWE, è stata di -18.9 vs -12.3 mmHg per la dose 160/10/25 mg di Val/Aml/HCTZ, di 16.8 vs -13.8 mmHg alla dose di 320/10/25 mg. Per gli altri dosaggi utilizzati negli studi di RWE, la riduzione osservata è stata di -14.6 mmHg (dal basale 66.1 mmHg) per 160/5/12.5 mg e di -13.2 mmHg (dal basale 65.7 mmHg) per 160/5/25 mg e -2.1 mmHg (dal basale 68.0 mmHg) per 160/10/12.5 mg di Val/Aml/HCTZ. Il *bias di selezione*, caratteristica comune a tutti gli studi con disegno osservazionale, trova ragione nella inevitabile eterogeneità delle caratteristiche dei soggetti che vi partecipano. Tale errore, non presente negli RCT, complica la stima dell'effetto di un intervento, sia esso farmacologico o di altra natura. Tale premessa è necessaria alla luce dei risultati di tale analisi, che in via del tutto generale, ha evidenziato un "maggior effetto" anti-ipertensivante nella popolazione degli RCT a

prescindere dalla dose o dall'associazione utilizzata, se doppia o tripla; Tale effetto, in termini quantitativi, è pari a 5 mmHg in meno osservati negli RCT, spiegabili, tuttavia, anche dalle differenze tra le due metodologie di studio. L'aderenza al trattamento antipertensivo, di per sé è, infatti, una variabile indipendente in grado di influenzare significativamente l'efficacia di un trattamento. A tal proposito, va senza dire che l'aderenza al trattamento in uno studio interventistico è controllata e più elevata se confrontato con quanto accade nella reale pratica clinica quotidiana, appunto RWE. Alla problematica dell'aderenza, va poi aggiunto il fatto che negli RCT, peraltro in doppio cieco, il che consente di escludere alcuni fattori inerenti all'atteggiamento del clinico, spesso la titolazione della dose è stata forzata verso dosaggi maggiori. I risultati di tale analisi, non suggeriscono quale sia il metodo migliore, ma piuttosto che la validità dei risultati di un trial, e in termini di efficacia che di sicurezza, la si potrebbe verificare se parallelamente vengono condotti studi in setting reale, in grado, quindi, di definire quella che gli anglosassoni definiscono "effectiveness".

In conclusione, i risultati di tale analisi suggeriscono l'importanza degli studi di RWE a completamento delle evidenze scientifiche degli RCT.

Conflitto di interesse: alcuni autori dichiarano di avere conflitti di interesse con Novartis, Pfizer, and Boehringer.

Parole chiave: PAD, effectiveness, efficacia, pressione arteriosa differenziale, PAS, valsartan/amlodipina, valsartan/amlodipina/idroclorotiazide

Riferimento bibliografico: Jorge Sison, Rosa María Ríos Vega, Hu Dayi, Giovanni Bader & Patrick Brunel (2017): Efficacy and effectiveness of valsartan/amlodipine and valsartan/amlodipine/hydrochlorothiazide in hypertension: randomized-controlled versus observational studies, Current Medical Research and Opinion, DOI: 10.1080/03007995.2017.1412682.

Botanicals efficaci nel declino cognitivo – evidenza cliniche

A cura della Dott.ssa Lara Testai

La demenza è una condizione patologica prioritaria nei Paesi sviluppati, la sua incidenza cresce con l'età e si stima che la probabilità di manifestarsi raddoppi ogni cinque anni dai 65 anni in su. Dal punto di vista clinico la demenza senile è caratterizzata da un progressivo peggioramento delle capacità cognitive, a tal proposito molti fattori possono condizionarla; escludendo quelli genetici, i fattori nutrizionali e metabolici possono influenzare profondamente l'evoluzione della demenza e prevenire la conseguente neurodegenerazione e le complicanze vascolari. In questo contesto, gli alimenti contenenti alte concentrazioni di agenti anti-ossidanti ricoprono sicuramente un posto di primo piano, dato che lo stress ossidativo è alla base di tali processi.

Gli autori di questa review hanno preso in considerazione tutti i lavori pubblicati da gennaio 1970 ad aprile 2017 in lingua inglese, in cui fossero riportate evidenze relative all'efficacia dei botanicals nella prevenzione/trattamento della demenza senile. Di seguito sono elencati i botanicals con le relative evidenze di efficacia.

-GINKGO BILOBA- è uno dei più utilizzati nella prevenzione e nel trattamento del morbo di Alzheimer e la maggior parte dei trial clinici sono stati condotti utilizzando l'estratto standardizzato EGb761, ottenuto dalle foglie del Ginkgo biloba e contenente il 22-27% di glicosidi flavonolici e il 5-7% di terpeni. Il meccanismo attraverso il quale l'estratto EGb761 produce effetti neuroprotettivi è l'incremento del flusso sanguigno cerebrale, mediato dall'aumentata produzione di ossido d'azoto (NO) ed inibizione del fattore attivante le piastrine. Sebbene gli studi preclinici dimostrino effetti benefici in modelli di Alzheimer, le meta-analisi pubblicate non rilevano nessun significativo miglioramento delle capacità cognitive quando l'estratto EGb761 è somministrato in monoterapia; d'altra parte un miglioramento

nella performance cognitiva è stato osservato quando somministrato in combinazione con la terapia convenzionale nei pazienti affetti da moderata demenza di livello moderato.

-RESVERATROLO- stilbene prodotto dalla piante in risposta a stimoli stressogeni, specialmente alle infezioni fungine. I suoi benefici nei modelli sperimentali di neurodegenerazione sono legati all'azione anti-infiammatoria (riduce la produzione di TNF α , IL6 e IL1 β) e all'aumentata produzione di NO. Su volontari sani si osserva un miglioramento delle funzioni mentali e del flusso sanguigno cerebrale ed analoghi risultati, sebbene seguendo protocolli di trattamento anche molto diversi, sono stati osservati in pazienti sovrappeso, obesi, diabetici e in donne in menopausa; portando a ipotizzare la reale utilità del resveratrolo nel trattamento del declino cognitivo.

-EPIGALLOCATECHINA-3-GALLATO- L'assunzione quotidiana di te' verde è associata ad una riduzione significativa del rischio di sviluppare disordini cognitivi (OR=0.65, 95%CI: 0,58-0,73). Il principale polifenolo del te' è epigallocatechina-3-gallato, dotato di attività anti-infiammatoria, che in modelli cellulari ed animali di morte neuronale per insulto da stress ossidativo, svolge effetti protettivi. Tuttavia a dispetto dei chiari risultati preclinici, nessun trial clinico ha confermato gli effetti benefici dell'epigallocatechina-3-gallato, suggerendo che il responsabile degli effetti protettivi del te' possa essere un altro composto. A tal proposito, il principale aminoacido presente nel te' verde è la teanina, capace di incrementare i livelli cerebrali di serotonina, dopamina e GABA ed inibire l'eccitazione dei neuroni corticali, riducendo i tempi di reazione ad un compito.

-THEOBROMA CACAO- i suoi flavanoli possiedono noti effetti benefici a livello dell'endotelio vascolare e della sensibilità all'insulina, attraverso il coinvolgimento dell'NO, e ciò suggerisce che meccanismi analoghi possano essere responsabili di effetti benefici a livello cerebrovascolare. Infatti, un recente trial clinico ha messo in luce come su 90 pazienti anziani affetti da disordini cognitivi, l'assunzione di drink a base di theobroma cacao fosse in grado di migliorare significativamente i test relativi alle funzioni cognitive, soprattutto in seguito all'assunzione di drink con i livelli più alti di flavanoli (990mg per 8 settimane). Accanto ai dati sulle funzioni cognitive si aggiunge il miglioramento della resistenza all'insulina, probabilmente responsabile a sua volta del miglioramento dei parametri pressori e dei marker di perossidazione lipidica.

-BACOPA MONNIERI- usata da secoli nella medicina Ayurvedica come tonico neurale, sedativo, anti-epilettico e stimolante della memoria e dell'apprendimento, in virtù delle proprietà anti-infiammatorie, antiossidanti, metallo-chelanti e per l'interferenza con il sistema serotoninergico.

Accanto alle evidenze precliniche, una meta-analisi condotta su nove trial clinici e coinvolgente 437 soggetti, mostra i miglioramenti delle proprietà cognitive e la diminuzione del tempo di reazione (95%CI: -12.1, -9.2, $p < 0.001$).

-CROCUS SATIVUS- il suo principale costituente, crocina, è noto per le proprietà antidepressive, anti-infiammatorie e per migliorare l'apprendimento e la memoria. Alcuni trial clinici confermano tali benefici effetti; in particolare uno studio condotto su pazienti affetti da morbo di Alzheimer di livello moderato mostra che la sua somministrazione alla dose di 30 mg al giorno per 16 settimane è efficace.

-CURCUMINA- l'azione anti-infiammatoria, l'inibizione della g-secretasi e dell'attività acetilcolinesterasica sono responsabili degli effetti benefici; tuttavia i problemi farmacocinetici, rappresentati soprattutto dalla scarsa biodisponibilità, spiegano il motivo dell'alta variabilità degli studi condotti su questo polifenolo.

In conclusione gli autori di questa review mettono in luce che alcuni botanicals sono realmente interessanti nella prevenzione/cura dei disordini cognitivi, tuttavia molto spesso l'alta variabilità di dosaggio e di condizioni di trattamento possono rendere inconclusiva l'interpretazione dei risultati degli studi clinici.

Parole chiave: composti di origine naturale, demenza, declino cognitivo, invecchiamento.

Fonte bibliografica: Cicero A.F.G., Fogacci F., Banach M. Botanicals and phytochemical active on cognitive decline: The clinical evidence. Pharmacological Research, 2017 in press.

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

Impatto clinico di ITCA 650, un nuovo dispositivo agonista del recettore del GLP-1, nel diabete di Tipo 2 non controllato con livelli basali di HbA1c molto alti: lo studio Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus: Optimal Management of Multivessel Disease (FREEDOM)-1 High BaseLine (HBL)

A cura della Dott.ssa Raffaella Belvedere

La cura del diabete di Tipo 2 è tuttora argomento di dibattito in quanto spesso la metformina e altri ipoglicemizzanti orali non sono in grado di garantire un buon controllo metabolico della malattia. Per questo motivo oggi i clinici si sono concentrati sulla classe farmaceutica degli agonisti del recettore del Glucagone Like Peptide-1 (GLP-1 RA). Questi farmaci sono in grado di agire non solo nel controllo di parametri metabolici quali i livelli ematici di glucosio, di insulina e di emoglobina glicosilata (HbA1c), ma anche sulla riduzione del peso corporeo e degli eventi ipoglicemici preservando le funzioni delle cellule β pancreatiche.

L'exenatide è la molecola d'elezione tra quelle attualmente in commercio. Nonostante i molteplici vantaggi sia terapeutici che in termini di tollerabilità, i GLP-1 RA devono essere iniettati necessariamente sottocute anche due volte al giorno diventando un farmaco dalla bassissima compliance per il paziente.

Il dispositivo farmaceutico ITCA 650 è una minipompa osmotica in titanio delle dimensioni di un fiammifero in grado di rilasciare quantità note di exenatide una volta impiantata sottocute.

Il presente studio FREEDOM-1 HBL (high baseline) è stato condotto in contemporanea con il FREEDOM-1 in cui sono state valutate efficacia e sicurezza di ITCA 650 in pazienti con un valore di HbA1c compreso tra 7.5 e 10% già in cura con due o tre antidiabetici orali. Sulla base di quanto noto in letteratura e dei risultati preliminari, gli autori hanno proseguito la loro indagine portando lo studio in fase 3 e arruolando pazienti che non soddisfacevano i criteri per FREEDOM-1 a causa di una HbA1c >10%.

Lo scopo di questo lavoro è stata la valutazione di efficacia, sicurezza e tollerabilità del dispositivo ITCA 650 aggiunto a dieta ed esercizio fisico per 39 settimane sia in monoterapia che in associazione con altri antidiabetici su una coorte di pazienti con livelli di HbA1c >10%. A tale scopo, gli autori hanno eseguito lo studio clinico di fase 3 in aperto, reclutando pazienti in 4 settimane da 32 centri in tutti gli Stati Uniti d'America.

Lo studio in esame è stato svolto a partire dal 2016 e ha coinvolto diversi centri in tutti gli Stati Uniti, dalla California al Texas, al Massachusetts. Sono stati selezionati 60 pazienti, maschi (n=34) e femmine (n=26) con un'età compresa tra i 18 e gli 80 anni (media 51.9 ± 10.2) e con livelli di HbA1c compresi tra il 10 e il 12% (in media 10.8 ± 0.7), glucosio plasmatico a digiuno (FPG) ≤ 300 mg/ml, indice di massa corporea (BMI) tra 25 e 45 kg/m² e livelli di calcitonina sierica < 50 ng/l. Tutti erano già in terapia, almeno a partire da 3 mesi precedenti allo studio, con metformina, sulfoniluree o pioglitazone da soli o in combinazione; è stato richiesto ai pazienti di continuare con le proprie terapie standard. I criteri di esclusione hanno riguardato pazienti che avevano assunto, nei 3 mesi immediatamente precedenti allo studio, GLP-1 RA, inibitori di DPP-4, di SGLT2 e dell' α -glucosidasi, meglitinide, insulina (eccetto per trattamenti a breve termine). Sono stati esclusi anche quei pazienti la cui velocità di filtrazione glomerulare era < 60 ml/min/1,73m².

Il dispositivo ITCA 650 è stato impiantato sottocute nella parete addominale in anestesia locale. Questa minipompa osmotica è stata programmata per rilasciare 20 μ g al giorno di exenatide per le prime 13 settimane. Successivamente è stata reimpiantata una nuova minipompa in grado di rilasciare 60 μ g al giorno per le restanti 26 settimane.

Sono stati eseguiti prelievi ematici a 6, 13, 19, 26, 32, 39 settimane dall'inizio dello studio per valutare i livelli di HbA1c, FPG, colesterolo (HDL e LDL), trigliceridi e apolipoproteinaB-100, adiponectina, insulina e proteina C reattiva. Anticorpi anti-exenatide sono stati rilevati mediante saggio ELISA.

L'end-point primario di questo studio è stata la valutazione del cambiamento dei livelli basali di HbA1c a 39 settimane; il secondario, invece, la diminuzione del peso corporeo e il raggiungimento dei livelli di HbA1c <7%.

Gli effetti ipoglicemizzanti sono stati ritenuti secondari in caso di reazioni avverse che potevano includere eventi cardiovascolari e gastrointestinali, pancreatiti o carcinoma pancreatico e tiroideo.

Dei 60 pazienti reclutati nello studio, 52 hanno portato a termine il trattamento. Il principale effetto rilevato ha riguardato i livelli plasmatici di HbA1c i quali, a 13 settimane, sono diminuiti del 2.8%, del 3% a 19 settimane, fino ad abbassarsi del 3.4% raggiungendo un plateau a 32 e 39 settimane. In particolare, in 15 pazienti i livelli di HbA1c hanno raggiunto un valore <7%, in 11 di essi, invece, un valore $\leq 6.8\%$. In proporzione, nel 73 e 46% dei pazienti la HbA1c è diminuita del $\geq 2\%$ e $\geq 3\%$, rispettivamente.

Risultati non particolarmente significativi sono stati rilevati in merito alla diminuzione del BMI, di colesterolo ematico e pressione sanguigna. I trigliceridi sono, invece, diminuiti di 0.37 mmol/l e l'apolipoproteinaB-100 di 0.12 g/l.

Il dispositivo ITCA 650 è risultato particolarmente tollerabile in quanto solo 6 pazienti hanno ricevuto un trattamento discontinuo per reazioni avverse e, di questi, 4 a causa di problemi gastrointestinali quali nausea, vomito e diarrea. La nausea è stata ricorrente durante la prima settimana dall'impianto e dall'aumento della dose di exenatide. In 4 pazienti gli effetti ipoglicemizzanti sono stati ritenuti minori, 3 di questi erano in cura con sulfoniluree. Non sono stati riscontrati casi di pancreatiti, carcinoma pancreatico e tiroideo. Un paziente è morto per problemi cardiaci non correlati allo studio in questione. Gli autori hanno riportato anche eventi localizzati al sito dell'impianto della minipompa, quali dolore (6.7% dei casi), piccole emorragie (15%), ecchimosi (5%), tutti di debole entità e persistenza. In due pazienti si sono verificate complicanze nella rimozione del dispositivo poiché impiantato troppo in profondità e in un caso l'impianto è stato fallimentare. L'infiammazione riscontrata in un paziente nel sito dell'impianto è stata curata con successo con antibiotici topici e orali. Non si sono verificate cross-reazioni tra il glucagone e gli anticorpi anti-exenatide e solo in 10 pazienti sono stati rilevati tali anticorpi i quali sono passati dal 16% al 3.4% dalla settimana 13 alla 39. A causa della debole percentuale di pazienti risultati positivi per questi anticorpi non è stato possibile trarre una conclusione sul grado di impatto del dispositivo su questo aspetto.

Il lavoro di Henry RR et al ha dimostrato i vantaggi del dispositivo ITCA 650 nel permettere la somministrazione ininterrotta, regolare e continua del farmaco assicurando l'aderenza alla terapia senza che i pazienti cambino drasticamente il proprio stile di vita. Nello stesso tempo sono stati portati alla luce incoraggianti risultati per la cura del diabete di Tipo 2 con elevati livelli sierici di HbA1c. Lo studio ha considerato una coorte di pazienti abbastanza ampia con la quale è stato possibile confermare sia l'efficacia del dispositivo che la sua tollerabilità. Il vantaggio più evidente derivante dall'uso dell'ITCA 650 consiste nella necessità di impianto due volte in 39 settimane a differenza di somministrazioni sottocutanee ripetute del farmaco. Tuttavia, i promettenti risultati ottenuti non sono totalmente in accordo con quanto noto per l'exenatide e altri agonisti del recettore del GLP-1 sulla regolazione del peso corporeo e di altri parametri importanti nella cura del diabete di tipo 2 come i livelli di colesterolo.

Il dispositivo farmaceutico ITCA 650 rappresenta il leader di una promettente nuova forma di approccio alla cura del diabete di tipo 2, anche nelle forme caratterizzate da livelli elevati di HbA1c. La sua innovazione, valutata anche in termini di tollerabilità oltre che di efficacia terapeutica, potrebbe porre basi future per la progettazione di altre tipologie di trattamento farmacologico a lungo termine. In particolare, potrà essere finemente gestito il rilascio controllato di farmaci preservando il rispetto dello stile di vita dei pazienti e garantendone l'adesione alla terapia.

Parole chiave: ITCA 650, HbA_{1c}, GLP-1 RA.

Conflitto d'interesse: gli autori dichiarano un conflitto di interesse in quanto alcuni di essi sono ricercatori presso la *Intarcia Therapeutics, Inc.*, la *biotech* americana che sta sviluppando il prodotto. Altri dichiarano di aver percepito fondi da altre aziende farmaceutiche coinvolte non solo nel finanziamento complessivo dello studio ma anche nello sviluppo del dispositivo farmaceutico stesso.

Riferimento bibliografico:

Henry RR, *et al.*, Clinical Impact of ITCA 650, a Novel Drug-Device GLP-1 Receptor Agonist, in Uncontrolled Type 2 Diabetes and Very High Baseline HbA_{1c}: The FREEDOM-1 HBL Study. *Diabetes Care*. 2018. pii: dc171519. doi: 10.2337/dc17-1519.

Identificazione e sincronizzazione degli eventi di Tecnologia dell'Informazione Sanitaria (HIT) nei report FDA di dispositivi medici

A cura della Dott.ssa Maria Cecilia Giron

La Tecnologia dell'Informazione Sanitaria (HIT) comprende la cartella clinica elettronica, il monitoraggio del paziente in terapia intensiva, i sistemi di gestione delle immagini digitali, i sistemi di supporto alle decisioni cliniche, le applicazioni amministrative e cliniche per medicinali e controllo inventario, i sistemi per sicurezza informatica, fatturazione, contabilità e registrazione pazienti. L'impiego di HIT, in generale, è sempre più visto come lo strumento più promettente per migliorare complessivamente la qualità, la sicurezza del paziente, l'efficienza del sistema dei servizi sanitari e ridurre l'errore medico. L'Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) definisce HIT come "la gestione completa dell'informazione e comunicazione in sanità e il loro scambio sicuro tra pazienti, operatori e strutture sanitarie al fine di fornire cure efficaci e di qualità al paziente e alla popolazione". L'uso di HIT offre nuove opportunità per migliorare la salute e la sicurezza del paziente ma d'altra parte può creare nuovi pericoli e occasioni di errore. Le potenzialità di HIT emergeranno pienamente solo quando saranno identificati i possibili rischi correlati al suo impiego e sarà sviluppata una strategia coordinata per mitigare tali rischi. Infatti, uno ogni sei incidenti nella cura di pazienti sono stati attribuiti a HIT (Cheung KC *et al.* *J Am Med Inform Assoc*. 2014; 21:e63-70), rendendo tale tecnologia uno delle dieci tecnologie più pericolose secondo l'Emergency Care Research Institute. Il database FDA Manufacturer and User Facility Device Experience (MAUDE) è una risorsa pubblicamente accessibile per la valutazione di eventi HIT dal momento che contiene i report da giugno 1993 fino ad oggi di eventi relativi a dispositivi medici (DM), del loro malfunzionamento e di altri problemi che hanno causato gravi danni se non addirittura morte al paziente. Pur essendo registrati più di 5 milioni di report in MAUDE fino ad oggi non è stata messa a punto nessuna strategia di valutazione delle potenzialità di MAUDE per capire quali problemi possono essere correlati a HIT.

Scopo del presente studio è stato creare una strategia di ricerca sia strutturata che non, e che fosse in grado di estrarre eventi correlati a HIT dal database MAUDE dell'FDA.

I ricercatori dell'*University of Texas Health Science Center at Houston* e dell'*University of Texas at Austin* (TX, USA) hanno analizzato il database MAUDE che comprende 45 campi strutturati contenenti informazioni relative allo specifico DM coinvolto nell'evento. La maggior parte dei campi sono spesso lasciati vuoti o non contengono dati utili per identificare e sincronizzare gli eventi relativi a HIT. Per lo sviluppo di un sistema filtro per l'estrazione delle informazioni dal MAUDE è stata messa a punto una lista di parole chiave concernenti eventi di hardware o software e termini generici quali cartella clinica elettronica, ricette farmaceutiche. Inoltre, sono state inserite in questa lista più di 60000 parole contenute nel campo "generic name" del database MAUDE da gennaio 2001 a dicembre 2015. Lo stesso approccio è stato impiegato per la selezione delle ditte produttrici che sono risultate essere oltre 350 aziende. La definizione di HIT è stata applicata ai DM che impiegano sia hardware che software per facilitare la prevenzione o diagnosi o trattamento di una malattia. Sono stati esclusi dalla definizione di HIT tutti DM impiantabili, glucometri, defibrillatori ed altri dispositivi simili poiché non sono strumenti che facilitano lo scambio dell'informazione sanitaria. Una volta creato e testato il filtro HIT è stato applicato ai record registrati nel database MAUDE.

Nel periodo 2010-2015 per la costruzione del sistema filtro sono state estratte 336 parole riguardanti software e 749 parole relative a hardware, potenzialmente riguardanti eventi HIT, da un totale di 3634879 report registrati in MAUDE, che costituiscono il 72% di tutta la reportistica presente inserita fin dal 1993. Dopo una revisione attenta di queste, sono state selezionate 58 parole chiave (derivanti da 39 software e da 19 hardware) e 16 parole chiave, provenienti dal campo di registrazione dei nomi delle ditte produttrici, per la costruzione del filtro di identificazione degli eventi HIT. Il sistema filtro applicato inizialmente agli 860.915 report, registrati nel 2015 nel database MAUDE, ha portato all'estrazione di 4871 report (2479 concernenti software e 2392 riguardanti hardware). L'estrazione e valutazione del 10% di questi (490) ha determinato l'identificazione di 312 report relativi a HIT a dimostrare come il sistema filtro può estrarre dall'intero MAUDE un sottogruppo di 63.7% report concernenti eventi HIT che devono essere ulteriormente validati. La bassa proporzione (0.1%) e il rapido sviluppo di eventi HIT rende molto difficile la creazione del sistema filtro più corretto in grado di distinguere malfunzionamenti HIT da quelli dovuti ad un problema meccanico o di uso del DM. Per questo il sistema filtro è stato ulteriormente migliorato con funzioni strutturate e classificatori basati su funzioni non strutturate.

In conclusione, gli autori hanno messo a punto una strategia per identificare e sincronizzare gli eventi relativi a HIT dai report FDA di DM così da costruire un database dedicato alla registrazione di eventi concernenti HIT. Tale database potrebbe costituire una risorsa per gli stakeholder che così possono analizzare potenziali correlazioni fra eventi riguardanti HIT, identificare variabili comuni in errori indotti dalla tecnologia, sincronizzare i report relativi a HIT dalle risorse disponibili e sviluppare una classificazione o terminologia per standardizzare la modalità di riportare l'HIT, così da fornire una conoscenza fattiva ed un apprendimento condiviso.

Parole chiave: database, Tecnologia dell'Informazione Sanitaria, dispositivo medico

Conflitto d'interesse: nessuno dichiarato

Riferimento bibliografico:

Kang H et al. Identifying and Synchronizing Health Information Technology (HIT) Events from FDA Medical Device Reports. *Stud Health Technol Inform.* 2017;245:1048-1052.

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.ssa Raffaella Belvedere (Università di Salerno) Dott. Fausto Chiazza (Università di Torino) Dott.ssa Benedetta Ferrara Dott.ssa Sara Ferraro (Università di Pisa) Dott.ssa Cecilia Giron (Università di Padova) 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 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.