



## Newsletter numero 231 del 15.04.2018

**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

- Le potenziali sfide nella sostituzione tra farmaci orfani generici nel trattamento delle malattie rare
- Efficacia dei percorsi clinici per l'asma in bambini ospedalizzati: un'analisi nazionale multicentrica
- Efficacia della terapia antiaggregante doppia somministrata per 6 mesi vs 12 o più mesi dopo intervento coronarico percutaneo in pazienti con sindrome coronarica acuta (SMART-DATE): studio randomizzato, open-label, e di non inferiorità
- Insuline biosimilari versus originali: revisione sistematica e meta-analisi
- Effetto di meropenem-vaborbactam vs piperacillina-tazobactam sulle manifestazioni cliniche e sull'eradicazione microbiologica in pazienti con infezioni complicate delle vie urinarie. Trial clinico randomizzato TANGO I
- Stato dell'arte e prospettive future dei cannabinoidi nella biologia del cancro
- Un buon controllo glicemico è associato con una prognosi migliore nelle pazienti con tumore della mammella affette da diabete di tipo 2
- Endoxaban per il trattamento del tromboembolismo venoso associato a tumore: risultati di uno studio clinico randomizzato di non inferiorità

**Le potenziali sfide nella sostituzione tra farmaci orfani generici nel trattamento delle malattie rare***A cura della Dott.ssa Cristina Scavone*

I farmaci generici sono medicinali con la stessa quantità di principio attivo e le medesime caratteristiche di biodisponibilità di un farmaco innovatore a brevetto scaduto. Poiché tali farmaci sono meno costosi rispetto al prodotto innovatore, il loro utilizzo è incoraggiato, anche al fine di ridurre la spesa sanitaria. Sebbene la sostituzione tra farmaco originator e rispettivo generico venga comunemente intrapresa con successo, è riconosciuto che per alcune terapie (ad esempio, i farmaci con ristretto indice terapeutico) il passaggio a una formulazione generica richiede una maggiore attenzione al fine di garantire che l'efficacia e la sicurezza del trattamento vengano mantenute. Non si esclude, inoltre, che la sostituzione tra farmaco innovatore e generico possa rappresentare un problema anche nel trattamento delle malattie rare, primariamente a causa della complessità delle suddette e della vulnerabilità delle persone che ne sono affette.

Il presente articolo analizza le caratteristiche principali delle malattie rare e dei farmaci orfani, al fine di delineare le problematiche che potrebbero associarsi alla sostituzione tra farmaci orfani generici.

È stata condotta una ricerca nel database PubMed utilizzando i termini "rare disease", "ultra-rare disease", "orphan disease", "orphan drug", "generic drug", "generic substitution" e "bioequivalence". Vista l'elevata prevalenza di malattie rare nella popolazione pediatrica, sono stati inclusi anche i seguenti termini di ricerca: "children", "pediatric patients", "vulnerable patients" e "fragile patients". La definizione di malattia rara varia da paese a paese. Negli Stati Uniti, una malattia è definita rara quando colpisce < 200.000 persone, mentre nei paesi dell'Unione Europea (UE) una malattia è definita rara quando colpisce <5 persone/10.000. Attualmente non esiste una definizione ufficiale di malattie ultra-rare; nel Regno Unito, il termine descrive condizioni patologiche con una prevalenza inferiore a 1 persona/50.000. Le malattie rare costituiscono un gruppo eterogeneo di patologie, che includono tumori rari, disturbi genetici, disordini neurologici, malattie infettive e autoimmuni. Nonostante la grande eterogeneità in termini eziologici e di manifestazioni cliniche, le malattie rare condividono caratteristiche importanti; si tratta solitamente, infatti, di patologie croniche, gravi ed estremamente invalidanti. Alcune malattie rare sono caratterizzate da un coinvolgimento multi-sistemico, che potrebbe complicare la gestione farmacologica dei pazienti. La disponibilità di farmaci e l'accesso tempestivo a questi ultimi sono fondamentali per ridurre la morbilità e la mortalità. Si stima che circa il 70% delle persone affette da una malattia rara siano bambini e che il tempo medio tra la manifestazione della malattia e la diagnosi possa variare da 5 a 30 anni. L'importanza del rapido riconoscimento e trattamento delle malattie rare nei neonati è sottolineata dal fatto che in molti paesi, inclusa l'Italia, sono obbligatori programmi di screening neonatale sempre più estesi.

Sebbene da anni siano state introdotte politiche per promuovere la ricerca, lo sviluppo e la commercializzazione di farmaci orfani (esclusività di marketing, consulenza scientifica gratuita, procedura autorizzativa accelerata o revisione prioritaria per l'autorizzazione all'immissione in commercio), la maggior parte delle malattie rare continua a non disporre di trattamenti specifici. L'alto costo dei farmaci orfani è forse il problema più dibattuto. In tale contesto, è ben noto come i farmaci generici rappresentino una componente importante delle misure intraprese per ridurre i costi sanitari. Il motivo principale per cui i farmaci generici di molecole di sintesi chimica hanno costi inferiori della loro controparte di marca è perché per ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio è sufficiente dimostrare l'equivalenza farmacocinetica, tramite i cosiddetti studi di bioequivalenza. Differentemente, la procedura autorizzativa prevista per la copia del farmaco biologico a brevetto scaduto (biosimilare), il cosiddetto esercizio di comparabilità, è una procedura più lunga, articolata ed anche più costosa.

Alcuni autori hanno messo in dubbio la capacità dei criteri di bioequivalenza attualmente utilizzati per dimostrare l'intercambiabilità di un prodotto innovatore e la sua controparte generica o l'intercambiabilità di due prodotti generici, soprattutto quando tale procedura è applicata a farmaci orfani. Gli studi di bioequivalenza, infatti, sono condotti in piccoli gruppi di

adulti sani e non nella popolazione di pazienti per i quali il farmaco è stato approvato, non tenendo, dunque, conto delle possibili variazioni nella risposta al farmaco associate a età, sesso e malattia. Anche l'uso di studi a dose singola per prevedere i risultati delle somministrazioni a dose multipla è considerato un limite degli attuali studi di bioequivalenza. Inoltre, le linee guida attuali non richiedono che gli eccipienti della formulazione generica siano identici a quelli della formulazione innovatrice, sebbene gli stessi possano influenzare la risposta al trattamento, incluso il profilo di tollerabilità. Ulteriore problematica è rappresentata dal passaggio da un generico ad un altro generico; difatti, mentre l'intercambiabilità tra il prodotto di marca e il suo generico è stabilita mediante test di bioequivalenza, l'intercambiabilità di due generici non è provata direttamente ma semplicemente ipotizzata. È, quindi, possibile che due generici non siano bioequivalenti tra loro. A tal proposito, occorre ricordare che i pazienti che necessitano di un trattamento cronico, compresi coloro affetti da malattie rare, hanno maggiori probabilità di sostituire un generico con un altro.

Attualmente sono disponibili dati molto limitati sull'impatto della sostituzione tra farmaci orfani generici. È, tuttavia, ipotizzabile che per farmaci come il sirolimus (approvato dalla FDA per il trattamento della linfangioleiomiomatosi, una malattia rara polmonare) e l'idebenone (che ha ricevuto lo status di farmaco orfano dall'EMA per il trattamento della neuropatia ottica ereditaria di Leber) la marcata variabilità inter- e intra-paziente del profilo farmacocinetico potrebbe influenzare la bioequivalenza dei rispettivi farmaci generici. Anche per l'imatinib (inizialmente approvato come farmaco orfano per il trattamento della leucemia mieloide cronica) i dati dalla letteratura, riguardanti l'uso di sue formulazioni generiche autorizzate nei paesi in via di sviluppo e a basso reddito, hanno suggerito differenze nella biodisponibilità e potenza. Questi risultati non sono stati confermati per le formulazioni generiche approvate dalle autorità sanitarie occidentali, che si sono, invece, dimostrate di pari efficacia e sicurezza. Le preoccupazioni relative alla sostituibilità dei biosimilari sono persino maggiori rispetto ai farmaci generici di sintesi chimica, soprattutto a causa del loro profilo di immunogenicità. Infatti, la comparsa di anticorpi anti-farmaco dipende sia dalle caratteristiche di produzione, conservazione e manipolazione sia dai fattori associati al paziente e alla sua malattia. Un'altra preoccupazione per i biosimilari è la presenza di impurità o stabilizzanti che possono aumentare il rischio di immunogenicità, come nel caso di una formulazione biosimilare di ormone della crescita umano ricombinante, contenente proteine contaminanti di E. coli, o di interferone alfa2a, contenente albumina di siero umano. In conclusione, le malattie rare sono condizioni complesse, croniche e gravi, che richiedono un trattamento tempestivo. Gli individui affetti da malattie rare sono pazienti fragili, in genere bambini, che vengono trattati sulla base delle prove estratte dagli studi eseguiti negli adulti. L'alto costo dei farmaci orfani è una delle cause dell'accesso limitato alle terapie nelle malattie rare, soprattutto nei paesi in via di sviluppo. Si prevede che l'introduzione di farmaci generici migliorerà l'accesso a tali terapie e ridurrà la spesa sanitaria. Tuttavia, sulla base delle prove che dimostrano problemi di bioequivalenza ed esiti clinici avversi con farmaci generici in diverse popolazioni, la sostituzione generica può essere problematica nel trattamento delle malattie rare.

I farmaci orfani generici possono contribuire a ridurre i costi del trattamento delle malattie rare e migliorare l'accesso alle cure. Nei pazienti fragili, la sostituzione tra farmaci generici è un processo complesso, che dovrebbe essere implementato in modo controllato e informato. L'approccio alla sostituzione tra farmaci generici nelle malattie rare dovrebbe, dunque, andare oltre il possibile vantaggio economico offerto ed essere, invece, basato su una valutazione completa, centrata sul paziente e sugli esiti clinici di efficacia e sicurezza.

**Riferimento bibliografico:** Di Paolo A, Arrigoni E. Generic Substitution of Orphan Drugs for the Treatment of Rare Diseases: Exploring the Potential Challenges. *Drugs*. 2018 Mar;78(4):399-410.

**Parole chiave:** farmaci generici, malattie rare, sostituibilità, costi, esiti clinici.

**Conflitti di interesse:** ADP è stato membro del comitato consultivo per Novartis Farma SpA.

**Efficacia dei percorsi clinici per l'asma in bambini ospedalizzati: un'analisi nazionale multicentrica***A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo*

L'asma è tra le principali cause di ospedalizzazione in pediatria e l'uso non coerente di linee-guida basate sull'evidenza non contribuisce a migliorare la qualità della vita in questi piccoli pazienti ricoverati né gli esiti della patologia (tassi di trasferimento in terapie intensive, ri-ospedalizzazioni, prolungamento del periodo di degenza ospedaliera, spese sanitarie). Diversi studi hanno evidenziato che negli ultimi anni l'implementazione dei percorsi clinico-assistenziali per una gestione completa dell'asma in pazienti ospedalizzati ha fatto registrare miglioramenti della qualità della vita e riduzione del tempo di ricovero ospedaliero. Tuttavia, questi risultati potrebbero aver subito l'influenza di bias di pubblicazione (sono stati riportati soltanto percorsi completati con successo) e di bias dovuti all'andamento secolare (il periodo di ricovero ospedaliero è complessivamente in diminuzione).

Obiettivo di questo studio è stato valutare su un ampio setting nazionale se i percorsi clinico-assistenziali migliorano la gestione del paziente pediatrico ospedalizzato per asma, al di là dell'influenza di andamenti secolari.

Come fonte dati è stata utilizzata la banca dati amministrativa *Pediatric Health Information System* (PHIS), che ricopre circa il 30% delle ospedalizzazioni pediatriche negli Stati Uniti, fornendo dati sui ricoveri ospedalieri provenienti da 48 ospedali pediatrici che comprendono informazioni demografiche, diagnostiche di ammissione e dimissione, di prescrizioni farmaceutiche, di analisi e procedure effettuate.

Nel periodo dal 1 Gennaio 2006 al 1 Dicembre 2015 è stata identificata una coorte di bambini di età compresa tra 2 e 17 anni ricoverati con diagnosi di asma (definita tramite codice diagnostico ICD9-CM e ICD10) in 42 dei 48 ospedali, quelli dove è stato possibile risalire allo status del percorso clinico-assistenziale. Non sono stati inclusi bambini che erano stati trasferiti da o ad altri ospedali, per i quali non era possibile calcolare correttamente il tempo di degenza, bambini dimessi contro il parere medico o deceduti durante il ricovero. Tramite un questionario inviato ai diversi ospedali, sono stati identificati quelli in cui si applicano percorsi clinico-assistenziali ai pazienti con asma, la data di attuazione dei percorsi e le date di eventuali revisioni/aggiornamenti. Un percorso era definito tale se soddisfaceva i seguenti criteri: strutturato come un processo di cure multidisciplinari; usato per trasferire linee guida o evidenze scientifiche alla pratica clinica locale; dettagliato in merito ai vari step da seguire nel corso di un trattamento o di una cura secondo un piano, un percorso, un algoritmo, delle linee guida, un protocollo o altro "piano di intervento"; e che fornisse una cura standardizzata per una specifica popolazione. Il percorso clinico-assistenziale si applicava ad ogni paziente ricoverato per asma.

L'outcome primario dello studio era il tempo di degenza ospedaliera, quello secondario includeva somministrazione di broncodilatatori, di corticosteroidi ad uso sistemico, di antibiotici, di ipratropio per un periodo superiore a 24 ore, richiesta di radiografia del torace, riammissione ospedaliera entro 30 giorni e spese ospedaliere complessive.

Tutti gli outcome sono stati analizzati per paziente. Le analisi sono state corrette per fattori confondenti legati alle differenze tra gli ospedali e alla stagionalità dei ricoveri per asma.

I percorsi clinico-assistenziali erano già in corso in 25 ospedali dei 42 inseriti nell'analisi primaria, sono stati implementati durante lo studio in 15 ospedali e non sono stati utilizzati durante tutto lo studio in 2 ospedali. In 20 ospedali avevano dichiarato di aver apportato revisioni e miglioramenti ai percorsi già in corso durante lo studio.

La popolazione selezionata di 189.331 bambini era prevalentemente maschile (62%) con età media di 5 anni. Dal confronto dei ricoveri avvenuti durante il periodo di adozione dei percorsi clinico-assistenziali e quelli avvenuti prima, si evince che l'implementazione dei percorsi è associata ad una riduzione dell'8,8% del periodo di degenza (OR corretto 0,91; IC 95% 0,89-0,93). Relativamente agli outcome secondari, sono stati osservati una diminuzione significativa delle spese ospedaliere del 3,3% (0,97; 0,96-0,98), un aumento del 53% della probabilità di somministrazione di broncodilatatori (1,53; 1,21-1,95), una riduzione del 7% dell'uso di antibiotici (0,93; 0,87-0,99). Complessivamente, durante tutto il periodo di studio (2006-2015), si è registrata una riduzione totale di 22.000 giorni di ricovero ospedaliero, di circa 18

milioni di spese ospedaliere e di circa 4000 prescrizioni di antibiotico. Per contro, non sono emerse variazioni significative per quanto concerne la somministrazione di corticosteroidi per uso sistemico (1,14; 0,77-1,70), l'uso di ipratropio superiore alle 24 ore (0,97; 0,89-1,07) e la riammissione ospedaliera entro 30 giorni (1,03; 0,92-1,15). I risultati sono stati confermati anche nelle analisi di sensibilità dopo esclusione dei bambini che non hanno ricevuto broncodilatatori.

Al fine di controllare eventuali fattori di confondimento non misurabili correlati alla struttura ospedaliera, come ad esempio la qualità delle risorse di potenziamento di ciascun ospedale, sono state effettuate analisi aggiuntive limitatamente ai 15 ospedali (55.909 bambini) in cui sono stati implementati i percorsi clinico-assistenziali durante il periodo dello studio (tra il 2006 e il 2015), riducendo così il bias correlato alla variazione secolare. Sono emerse riduzioni significative del 14% del tempo di degenza (OR 0,86; IC 95% 0,83-0,89) e dell'11% dei costi ospedalieri (0,89; 0,87-0,91). Oltretutto, a seguito dell'adozione di questi percorsi, sono stati osservati aumenti di oltre il doppio della probabilità di assumere broncodilatatori (2,69; 1,83-3,96) e del triplo della probabilità di assumere corticosteroidi (3,06; 1,67-5,61), a fronte di significative diminuzioni della probabilità di ricorrere a radiografie del torace (0,92; 0,86-0,99) e utilizzo di antibiotici (0,91; 0,83-0,99).

Infine, dalle analisi ristrette agli ospedali in cui i percorsi clinico-assistenziali hanno subito, durante il periodo di studio, revisioni e miglioramenti, sia nei contenuti tecnici sia nelle iniziative formative con *healthcare providers*, sono emerse riduzioni ancora più importanti del tempo di degenza (del 23%) e dei costi di ospedalizzazione (del 12%) dando robustezza ai risultati delle analisi principali.

L'implementazione di percorsi clinico-assistenziali per gestire l'asma in bambini ospedalizzati è associata ad una riduzione significativa del tempo di degenza, dei costi ospedalieri e dell'utilizzo non necessario di antibiotici, risultante in un complessivo miglioramento degli esiti della patologia. Inoltre, lo studio sottolinea l'importanza di sottoporre a continue revisioni i percorsi già in uso al fine di migliorare gli effetti degli stessi sulla gestione della patologia.

**Conflitto di interesse:** Lo studio è stato finanziato dall'Agency for Healthcare Research and Quality. Gli autori dichiarano nessun conflitto di interesse.

**Parole chiave:** percorsi clinico-assistenziali, asma, bambini, ospedalizzazione.

#### Riferimento bibliografico

Kaiser SV, *et al.* Effectiveness of pediatric asthma pathways for hospitalized children: a multicenter, national analysis. *Pediatr* 2018; DOI.org10.1016/j.jpeds.2018.01.084.

### **Efficacia della terapia antiaggregante doppia somministrata per 6 mesi vs 12 o più mesi dopo intervento coronarico percutaneo in pazienti con sindrome coronarica acuta (SMART-DATE): studio randomizzato, open-label, e di non inferiorità**

A cura del Dott. Andrea Ballerini

I pazienti che presentano una sindrome coronarica acuta hanno un rischio più elevato di eventi ischemici ricorrenti rispetto a quelli con cardiopatia ischemica stabile. Per questo motivo le linee guida dell'American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) e della European Society of Cardiology (ESC) raccomandano una duplice terapia anti-piastrinica (dual antiplatelet therapy, DAPT) basata sull'aspirina combinata ad un inibitore di P2Y12 per 12 mesi o più nei pazienti con sindrome coronarica acuta, a meno che non vi siano controindicazioni quali un rischio eccessivo di sanguinamento. Tuttavia, la durata ottimale della DAPT in pazienti con sindrome coronarica acuta sottoposti ad intervento coronarico percutaneo rimane controversa. Lo studio PCI-CURE, un sottostudio dello studio CURE, è tuttora citato come la prova più importante e diretta a sostegno della DAPT prolungata in pazienti con sindrome coronarica acuta sottoposti ad intervento coronarico percutaneo. Tuttavia, lo studio PCI-CURE ha confrontato l'efficacia della DAPT rispetto alla monoterapia con aspirina piuttosto che la durata ottimale del trattamento di combinazione post intervento coronarico percutaneo.

Inoltre, lo studio PCI-CURE è stato condotto quasi 20 anni fa, limitandone la traslabilità alle metodiche attuali di interventi coronarici. Considerando il miglioramento della sicurezza e dell'efficacia degli stent a rilascio di farmaco (drug-eluting stent, DES) ed i progressi in campo medico nel trattamento farmacologico, è sicuramente necessario avvalersi di nuovi studi per stabilire quale sia la migliore terapia disponibile nonché la durata ottimale dell'antiaggregazione. Diversi studi osservazionali e analisi post-hoc hanno riportato risultati contrastanti sulla sicurezza della DAPT a 6 mesi in pazienti con sindrome coronarica acuta. In una recente meta-analisi che ha valutato sei studi randomizzati, la DAPT a 6 mesi non è risultata associata a tassi più elevati di infarto miocardico o trombosi dello stent dopo impianto di DES in pazienti con sindrome coronarica acuta. Tuttavia, la maggior parte dei pazienti arruolati aveva un rischio relativamente basso e la percentuale di pazienti con infarto miocardico era bassa (circa del 10%).

Questo studio ha valutato se una durata ridotta della doppia terapia antiaggregante (6 mesi) sia non inferiore alla durata convenzionale di 12 o più mesi, valutando l'effetto 18 mesi dopo l'impianto dello stent medicato in pazienti con sindrome coronarica acuta.

Lo studio SMART-DATE è uno studio multicentrico, prospettico, in aperto, di non inferiorità, e randomizzato che è stato condotto in 31 centri in Corea del Sud. Inizialmente, il comitato di revisione istituzionale del Samsung Medical Center (Seoul, Corea del Sud) si occupava della DAPT a breve durata in pazienti con sindrome coronarica acuta, in particolare quelli con infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI). Tale studio è stato poi modificato, prolungato, ed approvato dal comitato etico per includere le caratteristiche qui descritte. Un gruppo indipendente di monitoraggio dei dati e della sicurezza ha esaminato i dati e ha fornito raccomandazioni sugli eventi avversi, eventuali deviazioni del protocollo e relazioni sui casi di follow-up.

Erano eleggibili i pazienti con sindrome coronarica acuta comprendente angina instabile, infarto miocardico con elevazione del segmento ST (NSTEMI) e STEMI. I pazienti dovevano avere almeno una lesione in un vaso coronarico (con diametro di riferimento di 2,25-4,25 mm) ed una stenosi superiore al 50% mediante stima visiva trattabile con intervento coronarico percutaneo con stent. I principali criteri di esclusione erano una nota ipersensibilità o controindicazione all'utilizzo dell'aspirina, clopidogrel, eparina, biolimus, everolimus, zotarolimus o mezzo di contrasto; la presenza di un sanguinamento patologico attivo, di un sanguinamento maggiore nei 3 mesi precedenti o di un intervento chirurgico maggiore nei 2 mesi precedenti; storia di diatesi emorragica o coagulopatia nota; aspettativa di vita inferiore a 2 anni; una procedura chirurgica elettiva pianificata entro meno di 12 mesi dall'arruolamento; e partecipazione attiva a un altro studio sperimentale su farmaci o dispositivi biomedicali. Tutti i pazienti hanno firmato il consenso informato.

I pazienti sono stati assegnati al momento della procedura iniziale in modo casuale (1:1) al gruppo con DAPT per 6 mesi (aspirina più un inibitore P2Y12 per 6 mesi e successivamente aspirina da sola) o al gruppo con DAPT di 12 mesi o più (aspirina più un inibitore P2Y12 per almeno 12 mesi seguendo le linee guida standard ACC/AHA e ESC). La randomizzazione a blocchi generata dal computer, è stata stratificata per presentazione clinica (angina instabile, NSTEMI o STEMI) e diabete. Durante lo studio sono stati approvati il prasugrel ed il ticagrelor, quindi la randomizzazione è stata successivamente stratificata anche in base al tipo di inibitore di P2Y12 utilizzato. Per minimizzare la distorsione dovuta ai diversi dispositivi di stent utilizzati, i pazienti sono stati assegnati anche casualmente (1:1:1) a tre tipi di stent: lo stent a rilascio di zotarolimus (Resolute Integrity, MedtronicVascular, Santa Rosa, CA, USA), lo stent a rilascio di everolimus (Xience Prime, Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA), o lo stent al biolimus (BioMatrix Flex, Biosensors Inc, Newport Beach, CA, USA). Tutte le lesioni coronariche dovevano essere trattate con lo stent assegnato. L'intervento coronarico percutaneo è stato eseguito secondo le tecniche standard con la metodica selezionata in base alla discrezionalità degli operatori.

Tutti i pazienti hanno ricevuto 300 mg di aspirina per via orale e una dose di carico di 300 mg o 600 mg di clopidogrel per via orale almeno 12 ore prima dell'intervento coronarico percutaneo, a meno che non avessero precedentemente ricevuto questi farmaci. Dopo la procedura, l'aspirina (100 mg per via orale una volta al giorno) è stata utilizzata a tempo indeterminato mentre il clopidogrel (75 mg per via orale una volta al giorno) è stato

mantenuto secondo lo schema di randomizzazione stabilito (6 mesi vs 12 mesi o più). Prasugrel e ticagrelor sono diventati disponibili in Corea del Sud durante il corso dello studio ed è stato possibile utilizzare 60 mg di prasugrel per via orale seguiti da 10 mg al giorno o 180 mg di ticagrelor per via orale seguiti da 90 mg due volte al giorno come alternativa al clopidogrel.

Dopo la procedura, a tutti i pazienti è stato raccomandato di ricevere la terapia farmacologica ottimale basata su statine, beta bloccanti o blocco del sistema renina-angiotensina, seguendo le linee guida standard della ACC/AHA ed ESC. Il follow-up clinico è stato eseguito 1, 6, 12 e 18 mesi dopo l'intervento coronarico percutaneo indice. Al follow-up sono stati registrati i dati dei pazienti, incluso lo stato clinico, tutti gli interventi, gli outcome clinici e gli eventi avversi. In particolare, sono state valutate le informazioni sull'uso di aspirina o di un inibitore P2Y12. I pazienti che hanno interrotto prematuramente la terapia antiaggregante secondariamente ad un sanguinamento attivo significativo o per altre procedure sono stati monitorati attentamente per eventi cardiaci e, una volta stabilizzati, la terapia antiaggregante è stata riavviata il prima possibile.

L'endpoint primario dello studio era la somma di eventi avversi cardiaci e cerebrovascolari maggiori, definiti come la mortalità per tutte le cause, l'infarto miocardico o l'ictus a 18 mesi dopo la procedura iniziale. Gli endpoint secondari erano i singoli componenti dell'endpoint primario, la morte cardiaca, la somma di morte cardiaca o infarto del miocardio; trombosi da stent; ed il numero di sanguinamento con score Bleeding Academic Research Consortium (BARC) di tipo 2-5 a 18 mesi dalla procedura di indice. Il sanguinamento maggiore è stato definito come sanguinamento di tipo 3-5 della BARC. Tutte le morti sono state considerate cardiache a meno che non si potesse stabilire una causa non cardiaca definita.

La dimensione del campione dello studio è stata calcolata per calcolare la non inferiorità della terapia DAPT a 6 mesi rispetto a 12 mesi o più per l'endpoint primario di eventi avversi cardiaci e cerebrovascolari maggiori. Sulla base del tasso di eventi di sindrome coronarica acuta calcolati nello studio EXCELLENT precedentemente condotto dallo stesso gruppo di studio, è stato stimato che il tasso atteso di eventi in entrambi i gruppi a 18 mesi dopo la procedura iniziale sarebbe stato del 4,5%. È stato considerato un margine di non inferiorità del 2,0% sulla base di studi clinici comparabili.

L'analisi primaria è stata condotta secondo l'intention-to-treat. Per la valutazione degli endpoints dello studio, sono stati censurati i pazienti persi al follow-up e successivamente persi per la valutazione dell'endpoint primario. Sono state condotte analisi per sottogruppi per valutare la coerenza degli effetti del trattamento con DAPT a 6 mesi rispetto a DAPT a 12 mesi o più sui principali eventi avversi cardiaci e cerebrovascolari. Come sottogruppi predefiniti erano stati scelti la presenza di STEMI, diabete ed in base al tipo di inibitore di P2Y12 (clopidogrel, prasugrel o ticagrelor). È stata pure effettuata un'analisi post hoc per età, sesso, infarto miocardico acuto, frazione di eiezione ventricolare sinistra, vaso trattato ed eventuale intervento coronarico percutaneo multivasale.

Le variabili categoriche sono state descritte come numeri assoluti e percentuali e confrontate con l'uso del test esatto del chi quadro o di Fisher, a seconda dei casi. Le variabili continue sono state presentate come medie (SD) e confrontate con il test t di Student. I tassi di eventi cumulativi sono stati stimati con il metodo di Kaplan-Meier e confrontati con i test di log-rank. Nell'analisi di sopravvivenza è stato utilizzato il tempo trascorso dalla randomizzazione alla comparsa dei primi principali eventi avversi cardiaci e cerebrovascolari. Per l'analisi degli endpoint primari e secondari, gli hazard ratio (HR) con IC al 95% sono stati stimati con il metodo Cox. Sono stati usati test a due code tranne che per la valutazione di non inferiorità dell'endpoint primario. Tutte le analisi sono state eseguite con SAS, versione 9.2.

Nel corso dello studio sono stati arruolati 2712 pazienti (1357 sono stati assegnati a ricevere DAPT per 6 mesi e 1355 per 12 o più mesi). I due gruppi erano equilibrati rispetto a tutte le caratteristiche demografiche e cliniche, anagrafiche, procedurali e per i farmaci proseguiti alla dimissione.

L'età media era di 62 anni (IQR 54-71) e più di un quarto della popolazione di pazienti aveva il diabete. Più di un terzo dei pazienti presentava STEMI acuto. Quasi la metà dei pazienti aveva presentato una malattia multivasale. I tre tipi di stent (elulimus, zotarolimus e biolimus) sono stati impiantati in un terzo dei pazienti ciascuno, secondo lo schema di randomizzazione.

La durata mediana della DAPT è stata di 184 giorni (IQR 177-236) o 6,1 mesi (IQR 5,9-7,9) nel gruppo DAPT a 6 mesi e 531 giorni (378-540) o 17,7 mesi (12,6-18,0) nel gruppo DAPT di

12 mesi o più. L'aderenza al protocollo dello studio è stata del 73,7% (1000 su 1357 pazienti) nel gruppo DAPT a 6 mesi e 95,7% (1297 su 1355 pazienti) nel gruppo DAPT di 12 mesi o più. Il clopidogrel è stato usato in 1082 (79,7%) pazienti nel gruppo con terapia di 6 mesi ed in 1109 (81,8%) pazienti nel gruppo trattato per 12 mesi o più.

Il 97,5% di tutti i pazienti è stato seguito fino al follow-up per la valutazione dell'endpoint primario. A 18 mesi si sono verificati eventi avversi cardiaci e cerebrovascolari maggiori in 63 pazienti nel gruppo DAPT a 6 mesi ed in 56 pazienti nel gruppo DAPT a 12 mesi, con dei tassi cumulativi rispettivamente del 4,7% del 4,2%, confermando la non inferiorità del trattamento più breve. Sebbene la mortalità per tutte le cause non differisse significativamente tra i due gruppi a 18 mesi dalla randomizzazione (2,6% vs 2,9%; HR 0,90 [95% CI 0,57-1,42];  $p=0,90$ ), l'infarto miocardico si è verificato più frequentemente nel gruppo con DAPT di 6 mesi (1,8% vs 0,8%; HR 2,41 [95% CI 1,15-5,05];  $p=0,02$ ). Il rischio di trombosi dello stent e di ictus non è differito significativamente tra i due gruppi, stesso risultato per il tasso di sanguinamento. I pazienti che assumevano potenti inibitori di P2Y12 tendevano ad avere un rischio di sanguinamento più elevato, sebbene non significativo, rispetto a quelli trattati con clopidogrel (HR 1,54 [IC 95% 0,96-2,48];  $p=0,08$ ). Il tasso di eventi avversi clinici e cerebrali è stato simile tra i due gruppi. L'analisi post-hoc ha mostrato che il rischio di eventi avversi cardiaci e cerebrovascolari maggiori tra 6 mesi e 18 mesi dalla randomizzazione sembra essere più alto nel gruppo con DAPT di 6 mesi (HR 1,69 [95% CI 0,97-2,94];  $p=0,07$ ). I tassi di morte per tutte le cause non differivano significativamente tra i due gruppi ( $p = 0,84$ ), ma l'infarto miocardico si è verificato più frequentemente nel gruppo DAPT di 6 mesi ( $p = 0,01$ ). Inoltre, il rischio di morte cardiaca o di infarto del miocardio era significativamente più alto nel gruppo con DAPT di 6 mesi rispetto al gruppo con DAPT di 12 mesi o più (HR 2,47 [95% CI 1,14-5,37];  $p=0,02$ ).

I risultati dell'analisi per protocollo sono stati simili a quelli ottenuti dall'analisi intention-to-treat. I tassi cumulativi dei principali eventi avversi cardiaci e cerebrovascolari a 18 mesi erano del 4,5% per il gruppo con DAPT di 6 mesi e del 4,1% per il gruppo con DAPT di 12 mesi o più, confermando la non inferiorità per l'endpoint primario ( $p=0,44$ ). La morte per tutte le cause e la trombosi da stent non sono risultate differenti tra i due gruppi, mentre il tasso di infarto miocardico era numericamente più alto nel gruppo con DAPT di 6 mesi, anche se non significativamente (1,6% vs 0,8%; HR 1,97 [95% CI 0,88-4,38];  $p=0,10$ ). Il rischio di sanguinamento è stato invece significativamente più basso nel gruppo trattato per 6 mesi (2,3% vs 3,8%; HR 0,60 [IC 95% 0,36-0,99];  $p=0,046$ ).

L'analisi è risultata coerente anche per i sottogruppi considerati. Tra i pazienti che presentavano infarto miocardico acuto, il rischio di infarto miocardico successivo era significativamente più alto nel gruppo con DAPT di 6 mesi (2,3% vs 0,5%; HR 4,27).

A causa dell'aumentato rischio di infarto miocardico con duplice terapia antiaggregante di 6 mesi e dell'ampio margine di non inferiorità, non è possibile concludere che la duplice terapia a breve termine sia sicura nei pazienti con sindrome coronarica acuta sottoposti ad intervento coronarico percutaneo con stent medicato. Sulla base di tutte le evidenze disponibili, la duplice terapia antiaggregante prolungata in pazienti senza eccessivo rischio di sanguinamento dovrebbe rimanere lo standard di cura.

Lo studio presenta molte limitazioni. Innanzitutto, la randomizzazione è stata eseguita alla procedura iniziale e non 6 mesi dopo. In teoria, era più consono che la randomizzazione fosse effettuata quando il trattamento in ciascun gruppo iniziava a differenziarsi effettivamente. Tuttavia, una randomizzazione a 6 mesi dalla procedura iniziale avrebbe potuto causare un bias di selezione dovuto alla registrazione selettiva di pazienti con profili a basso rischio, in cui la terapia con DAPT di 6 mesi avrebbe potuto essere adeguata. In secondo luogo, lo studio era uno studio in aperto e non controllato con placebo, ma gli endpoint clinici sono stati valutati dai membri del comitato clinico indipendente e le analisi statistiche sono state condotte da statistici indipendenti. In terzo luogo, una parte sostanziale dei pazienti nel gruppo che ha ricevuto DAPT per 6 mesi ha ricevuto un inibitore di P2Y12 anche dopo i 6 mesi stabiliti. Tuttavia, l'analisi per protocollo ha mostrato risultati coerenti con l'analisi intention-to-treat. In quarto luogo, non sono state raccolte informazioni sul totale dei pazienti sottoposti a screening per l'arruolamento e non tutti i pazienti sono stati presi in considerazione per la randomizzazione dello studio. Questo potrebbe aver determinato un bias di selezione a

vantaggio dei pazienti con rischio relativamente basso. Infine, i risultati ottenuti sono validi solo per pazienti con sindrome coronarica acuta sottoposti ad intervento coronarico percutaneo con DES di nuove generazioni. Questi risultati non possono essere estesi ai pazienti che non subiscono un intervento coronarico percutaneo e che ricevono solo cure mediche.

**Parole chiave:**

Sindrome Coronarica Acuta, Studio Randomizzato, Antiaggreganti, Efficacia, Eventi Avversi.

**Conflitto di interessi:**

H-CG ha ricevuto grant di ricerca da Abbott Vascular, Boston Scientific e Medtronic; ed onorari da Abbott Vascular, Boston Scientific e Medtronic. J-YH ha ricevuto sovvenzioni da Abbott Vascular, Boston Scientific e Biotronik; e onorari da AstraZeneca, Daiichi Sankyo e Sanofi-Aventis. Tutti gli altri autori non dichiarano conflitti d'interesse.

Questo studio è stato finanziato da Abbott Vascular Korea, Medtronic Vascular Korea, Biosensors Inc, and Dong-A ST.

**Riferimenti bibliografici:**

Joo-Yong Hahn, Young Bin Song, Ju-Hyeon Oh, Deok-Kyu Cho, Jin Bae Lee, Joon-Hyung Doh, Sang-Hyun Kim, Jin-Ok Jeong, Jang-Ho Bae, Byung-Ok Kim, Jang Hyun Cho, Il-Woo Suh, Doo-il Kim, Hoon-Ki Park, Jong-Seon Park, Woong Gil Choi, Wang Soo Lee, Jihoon Kim, Ki Hong Choi, Taek Kyu Park, Joo Myung Lee, Jeong Hoon Yang, Jin-Ho Choi, Seung-Hyuk Choi, Hyeon-Cheol Gwon, for the SMART-DATE investigators

6-month versus 12-month or longer dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome (SMART-DATE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. Lancet. 2018 Mar 31;391(10127):1274-1284. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30493-8. Epub 2018 Mar 12.

**Insuline biosimilari versus originali: revisione sistematica e meta-analisi**

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

La diffusa disponibilità di prodotti generici ha sostanzialmente migliorato l'accesso ai medicinali nei paesi a basso e medio reddito. Le insuline biosimilari hanno ampliato le opzioni di trattamento per il diabete e possono potenzialmente ridurre i costi medici. L'insulina glargine LY2963016, l'insulina glargine MK-1293, l'insulina glargine di Mylan e l'insulina lispro SAR342434 sono stati approvati come insuline biosimilari.

Poiché le insuline sono agenti biologici prodotti da processi complessi, le insuline biosimilari non possono essere considerate identiche ai loro prodotti di riferimento. Tuttavia, non è facile eseguire un numero di studi randomizzati controllati di fase 3 per ciascun biosimilare perché tali studi sono generalmente più costosi e richiedono tempi più lunghi rispetto ad altri studi.

In questo lavoro è stata condotta una meta-analisi degli studi randomizzati controllati disponibili per confrontare l'efficacia e la sicurezza clinica (incluso il potenziale immunogenico) tra le insuline biosimilari e le originali.

La ricerca bibliografica è stata eseguita su MEDLINE, Embase, la libreria Cochrane (dal 1950 al 23 dicembre 2017), Clinical trial.gov e i database delle principali conferenze sul diabete utilizzando una strategia di ricerca prespecificata con termini MeSH.

Sono stati, inoltre, controllati gli elenchi di riferimento degli studi originali, degli articoli di revisione e delle meta-analisi identificate per trovare altre prove idonee. Non c'erano restrizioni linguistiche.

I criteri di inclusione erano: 1) confronto tra insuline biosimilari e originali in pazienti adulti ( $\geq 18$  anni) con diabete di tipo 1 o di tipo 2 e 2) dati sull'efficacia clinica (outcome primario: variazione dell'emoglobina A1c [HbA1c] rispetto al basale) e sicurezza (outcome primario: ipoglicemia). Gli autori degli studi sono stati contattati per ottenere ulteriori dettagli, se necessario. Due revisori hanno valutato in modo indipendente gli studi e i dati estratti. I disaccordi sono stati risolti per consenso. Il bias dello studio è stato analizzato con lo strumento Cochrane Collaboration. Quando gli studi pubblicati riportavano risultati per vari periodi di follow-up, i dati del periodo di follow-up degli esiti primari venivano impiegati per

l'analisi di efficacia, mentre il periodo di follow-up più lungo è stato utilizzato per valutare la sicurezza (ipoglicemia, ecc.).

Sono stati calcolati la differenza media pesata (WMD) e l' odd ratio (OR) ponderati. L'ipoglicemia documentata è stata definita come glucosio plasmatico  $\leq 70$  mg / dL ( $\leq 3,9$  mmol/L) e l'ipoglicemia grave è stata definita come un episodio richiedente assistenza. L'eterogeneità è stata valutata con la statistica  $I^2$ . Il peso corporeo e il dosaggio di insulina non sono stati analizzati a causa di dati insufficienti.

Tra i 405 studi candidati identificati da banche dati elettroniche e altre fonti, sono stati valutati 10 studi randomizzati (4935 pazienti), compresi 8 studi su insuline biosimilari a lunga durata d'azione (2 ciascuno su LY2963016, MK-1293 e sull'insulina glargine di Mylan e 1 su ciascuno FFP-112 e Basalog: 3923 pazienti) e 2 studi su insulina biosimilare a breve durata d'azione (entrambi su SAR342434 insulina lispro: 1012 pazienti).

Tutti gli studi sono stati progettati per dimostrare la non inferiorità dell'insulina biosimilare all'insulina di origine. Sei studi hanno indagato il diabete di tipo 1 e 4 hanno studiato il diabete di tipo 2. L'endpoint primario è stato valutato dopo 24 o 26 settimane, tranne che nello studio di Verma et al. (12 settimane). L'età media, il glucosio plasmatico a digiuno, l'HbA1c e l'indice di massa corporea erano 41-62 anni, 8,3-10,1 mmol/l, 7,4-8,4% e 25,5-32,2 kg/m<sup>2</sup>, rispettivamente. Questi fattori sono stati bilanciati tra i gruppi. C'era un basso rischio di parzialità, tranne che per l'accecamento dei partecipanti e del personale di studio. Nove studi erano in aperto e uno era in doppio cieco. Alla settimana 24-26, HbA1c (%) ha mostrato una variazione di  $-0,1 \sim -0,65\%$  negli studi sul diabete di tipo 1 e  $-0,6 \pm -1,34\%$  negli studi sul diabete di tipo 2. L'incidenza di ipoglicemia grave e mortalità era rispettivamente di  $1 \sim 20\%$  e  $0\% \sim 0,5\%$ .

La meta-analisi non ha rivelato differenze tra le insuline biosimilari a lunga durata d'azione e l'insulina glargine originale in relazione ai seguenti parametri: riduzione di HbA1c a 24 settimane (0,04%, p per efficacia = 0,14,  $I^2 = 0\%$ ), glicemia a digiuno (0,08 mmol/l, p per efficacia = 0,72,  $I^2 = 52\%$ ), ottenendo HbA1c  $< 7,0\%$  (OR: 0,99, p per efficacia = 0,78,  $I^2 = 0\%$ ), raggiungimento di livelli di HbA1c  $< 6,5\%$  (OR: 0,94, p per efficacia = 0,43,  $I^2 = 0\%$ ), ipoglicemia (OR: 0,99, p per efficacia = 0,78,  $I^2 = 4\%$ ), ipoglicemia grave (OR: 1,09, p per efficacia = 0,59,  $I^2 = 0\%$ ), mortalità per tutte le cause (OR: 1,09, p per efficacia = 0,88,  $I^2 = 0\%$ ), positività anticorpale dell'insulina (OR: 1,02, p per efficacia = 0,69,  $I^2 = 27\%$ ), reazioni al sito di iniezione (OR: 1,7, p per efficacia = 0,09,  $I^2 = 0\%$ ) e reazioni allergiche (OR: 1,08, p per efficacia = 0,72,  $I^2 = 12\%$ ). Non è stata osservata alcuna eterogeneità significativa.

Ulteriori meta-analisi stratificate per tipo di diabete (tipo 1 vs. tipo 2) o precedente uso di insulina (naïve vs. non) e che comportavano un follow-up più lungo (cambio di HbA1c a 52 settimane: 0,03%) hanno tutte fornito risultati nulli simili. Il bias della pubblicazione non era significativo. Non ci sono state differenze significative di eventi avversi gravi (OR: 0,95, p = 0,68,  $I^2 = 0\%$ ) o interruzione a causa di eventi avversi (OR: 0,65, p = 0,18,  $I^2 = 0\%$ ).

Come con le insuline biosimilari a lunga durata d'azione, la meta-analisi non ha rilevato differenze significative tra insuline biosimilari e originali a breve durata d'azione [HbA1c a 24 settimane  $-0,0\%$  ( $-0,11, 0,10$ ), p=0,93,  $I^2 = 17\%$ ; glicemia a digiuno 0,05 ( $-0,36, 0,46$ ), p=0,81,  $I^2 = 0\%$ ; OR per ipoglicemia: 0,99 (0,97, 1,00), p=0,09,  $I^2 = 43\%$ ; OR per ipoglicemia grave: 1,05 (0,69, 1,59), p=0,82,  $I^2 = 0\%$ ; OR per positività anticorpale anti-insulina: 0,96 (0,81, 1,13), p=0,6,  $I^2 = 0\%$ ; OR per reazioni al sito di iniezione: 0,62 (0,17, 2,24), p=0,47,  $I^2 = 2\%$ ; e OR per reazioni allergiche: 1,28 (0,32, 5,15), p=0,72,  $I^2 = 0\%$ ]

La meta-analisi non ha riscontrato differenze significative di efficacia e sicurezza clinica tra insuline biosimilari e originali, comprese le reazioni immunitarie. L'uso di insuline biosimilari può migliorare l'accesso alla moderna terapia insulinica, aumentare le opzioni per un trattamento individualizzato e ridurre i costi.

Gli autori riportano alcune limitazioni dello studio. Innanzitutto, alcuni articoli rilevanti potrebbero essere stati ignorati e le caratteristiche delle insuline analizzate potrebbero essere diverse da quelle di altre insuline biosimilari. Non è stato possibile esaminare tutti i prodotti a base di insulina registrati nei paesi asiatici e le conclusioni non sono state applicate ai prodotti non inclusi in questa meta-analisi. In secondo luogo, sebbene le analisi non abbiano identificato un'eterogeneità significativa all'interno del gruppo, il numero limitato di studi potrebbe aver diminuito il potere statistico per rilevare l'eterogeneità. Terzo, i fattori

sconosciuti negli studi riportati in relazione alla qualità del trial e alla riduzione dei bias potrebbero aver influenzato i risultati di questa meta-analisi.

**Parole chiave:** insuline biosimilari, diabete, meta-analisi

**Conflitto di interesse:** nessuno dichiarato

**Riferimento bibliografico:**

Yamada, T. et al. Biosimilar Versus Originator Insulins: Systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2018. doi: 10.1111/dom.13291.

**Effetto di meropenem-vaborbactam vs piperacillina-tazobactam sulle manifestazioni cliniche e sull'eradicazione microbiologica in pazienti con infezioni complicate delle vie urinarie. Trial clinico randomizzato TANGO I**

A cura del Dott. Luca Gallelli

Lo sviluppo di infezioni sostenute da enterobatteri produttori di carbapenemasi (ad esempio, *Klebsiella pneumoniae*) rappresenta una emergenza globale ed il Centro per il Controllo e la prevenzione delle malattie e l'Organizzazione Mondiale della Sanità hanno identificato lo sviluppo di nuovi antibiotici come una necessità critica. Le infezioni da enterobatteri produttori di carbapenemasi coinvolgono il tratto urinario inferiore, includono le pielonefriti e si associano ad elevata mortalità e a riduzione della qualità della vita; pertanto, nasce l'esigenza di ulteriori opzioni terapeutiche. In questo contesto, l'associazione meropenem-vaborbactam è una combinazione tra carbapenemico e beta-lattamico che trova indicazione clinica nel trattamento di molte infezioni sostenute da batteri gram-negativi farmaco resistenti.

Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare l'effetto dell'associazione meropenem-vaborbactam vs l'associazione piperacillina-tazobactam in pazienti con infezioni complicate delle vie urinarie incluse la pielonefrite.

È stato effettuato uno studio clinico randomizzato, di fase 3 definito Tango I, condotto in doppio cieco, doppio-dummy, multicentrico in 17 paesi. Sono stati inclusi pazienti con età > 18 anni, <185 kg di peso, necessità di 5 o più giorni di terapia antibiotica endovena, con diagnosi di con infezioni complicate delle vie urinarie inclusa la pielonefrite. Sono stati, invece, esclusi i pazienti in trattamento con altro antibiotico, oltre a quello in studio, o con un antimicotico, coloro che avevano ricevuto un antibiotico entro le 48 ore precedenti la randomizzazione (eccetto nel caso di una dose singola di un antibiotico orale o endovenoso a breve durata d'azione), coloro che avevano una clearance della creatinina < 30 ml / min. I pazienti che avevano ricevuto un trattamento antibiotico entro le 48 ore precedenti la randomizzazione potevano essere arruolati in caso di fallimento clinico del trattamento o in caso di sviluppo di una infezione delle vie urinarie complicata o di pielonefrite acuta. I pazienti arruolati sono stati randomizzati in due gruppi di trattamento: meropenem-vaborbactam (2 g / 2 g in infusione endovenosa di 3 ore) o piperacillina-tazobactam (4 g / 0,5 g infusione endovenosa di 30 minuti) ogni 8 ore, per 10 giorni di trattamento totale (endovenoso ± orale). È stato effettuato un aggiustamento della dose alla cieca solo nel gruppo di pazienti trattati con meropenem-vaborbactam e con una clearance della creatinina inferiore a 50 ml / min. Dopo 15 o più dosi di terapia endovenosa, in assenza di miglioramento, i pazienti sono stati switchati a levofloxacina orale (500 mg ogni 24 ore), per completare i 10 giorni di trattamento totale (per via endovenosa + orale). L'endpoint primario di efficacia è stato valutato utilizzando diversi criteri per la FDA e l'EMA. Per i criteri della FDA, l'endpoint primario era il successo complessivo, un risultato composito di cura clinica (risoluzione completa o miglioramento significativo di segni e sintomi di base di IVU complicata o pielonefrite acuta) e eradicazione microbiologica (agenti patogeni ridotti a <10<sup>4</sup> UFC / mL di urina) alla fine del trattamento farmacologico. Per i criteri EMA, l'endpoint primario era l'eradicazione microbica (patogeni basali ridotti a <10<sup>3</sup> UFC / mL di urina). Gli endpoint secondari hanno, invece, incluso la proporzione di pazienti con successo generale alla fine del trattamento endovenoso e alle visite

di follow-up; eradicazione microbica a meno di 10<sup>4</sup> CFU / mL di urina per i criteri FDA e meno di 10<sup>3</sup> CFU / mL di urina per i criteri EMA alla fine del trattamento endovenoso e nelle visite di follow-up; profilo di eventi avversi e tollerabilità di meropenem-vaborbactam valutato da mediante, test di laboratorio, elettrocardiogrammi e esami clinici.

Sono stati considerati eleggibili per lo studio 585 pazienti, di cui 550 randomizzati nei due gruppi di trattamento (272 nel gruppo meropenem-vaborbactam; 273 nel gruppo piperacillina - tazobactam). L'età media dei pazienti era 52,8 anni, 361 [66,2%] erano le donne; 508 [93,2%] pazienti hanno completato lo studio. Per gli endpoint primari di FDA, il successo complessivo si è verificato in 189 su 192 (98,4%) pazienti trattati con meropenem-vaborbactam vs 171 su 182 (94,0%) con piperacillina-tazobactam (differenza 4,5% [IC 95%, 0,7% - 9,1%]; P <.001 per non inferiorità). Per l'endpoint primario EMA, l'eradicazione microbica si è verificata in 128 su 192 pazienti (66,7%) trattati con meropenem - vaborbactam vs 105 di 182 pazienti (57,7%) trattati con piperacillina-tazobactam (differenza, 9,0% [95% CI, -0,9% al 18,7%]; P <.001 per non inferiorità). Gli eventi avversi sono stati riportati in 106 su 272 pazienti (39,0%) trattati con meropenem-vaborbactam vs 97 su 273 pazienti (35,5%) trattati con piperacillina-tazobactam.

**CONCLUSIONI E RINVIO** Tra i pazienti con complicanze, compresa l'eutepielonefrite.

In conclusione, nei pazienti con IVU complicata l'associazione meropenem-vaborbactam ha dimostrato una efficacia simile e non inferiore rispetto all'associazione piperacillina-tazobactam. Ulteriori dati sono necessari per stabilire la coorte di pazienti che mostra un beneficio clinico nel trattamento con meropenem-vaborbactam.

**Parole chiave:** meropenem-vaborbactam, piperacillina tazobactam, efficacia, sicurezza, studio Tango I.

**Conflitto di interessi:**

Questo studio è stato finanziato da Rempex Farmaceutica e da Dipartimento salute e Servizi Umani.

**Riferimenti bibliografici**

Kaye et al. Effects of Meropenem-Vaborbactam vs Piperacillin-Tazobactam in Treatment of Complicated UTI. JAMA 2018;319(8):788-799.

**Stato dell'arte e prospettive future dei cannabinoidi nella biologia del cancro**

A cura della Prof.ssa Angela Ianaro

Ad oggi l'utilizzo dei cannabinoidi nella medicina palliativa è stato consentito in virtù dei loro effetti analgesico e antiemetico, ma un numero crescente di studi pre-clinici evidenziano anche le loro proprietà antitumorali. I cannabinoidi esercitano le loro azioni biologiche attraverso la modulazione di vie del segnale cruciali nel controllo della proliferazione cellulare e nella sopravvivenza. Numerosi studi in vitro and in vivo hanno dimostrato che i cannabinoidi inibiscono la proliferazione delle cellule tumorali, stimolano l'autofagia e l'apoptosi e sono in grado di inibire l'angiogenesi e la formazione di metastasi.

Scopo di questa revisione della letteratura è quello di descrivere lo stato attuale di conoscenze relativamente ai meccanismi molecolari dell'attività antitumorale dei cannabinoidi insieme alla discussione del loro ruolo nella carcinogenesi e dell'impatto dei cannabinoidi sul sistema immune durante lo sviluppo tumorale.

I cannabinoidi sono ligandi lipofili di specifici recettori di membrana i recettori dei cannabinoidi (CB). Questa classe di molecole può essere divisa in tre gruppi principali: i fitocannabinoidi, gli endocannabinoidi ed i cannabinoidi sintetici. I fitocannabinoidi sono metabolite secondari della Cannabis. Sono stati descritti circa 100 fitocannabinoidi e tra questi il principale composto psicoattivo è il  $\Delta^9$ -tetraidrocannabinolo (THC). Le sue azioni sull'organismo umano sono basate sulla sua azione mimetica degli agonisti endogeni dei recettori CB gli endocannabinoidi. Induce euforia ed ha proprietà analgesica, antiemetica ed anti-

infiammatoria, tuttavia la sua psicoattività limita fortemente il suo potenziale medico. Un altro fitocannabinoide di interesse terapeutico è il cannabidiolo (CBD). Ha una bassa affinità per i recettori dei cannabinoidi ed agisce in maniera indipendente da essi. Il CBD interagisce con altri recettori come ad esempio i membri della sub-famiglia V1 dei "transient receptor potential channe" (TRPV1), i recettori orfani accoppiati a proteine G (GPR55) o i recettori "peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs). Il CBD ha proprietà ansiolitiche ed attenua gli effetti psocoattivi del THC. Gli endocannabinoidi sono parte del sistema endocannabinoide che è composto dai recettori dei cannabinoidi, i loro ligandi endogeni e dagli enzimi coinvolti nel loro metabolismo. Gli endocannabinoidi più studiati sono l'anandamide (AEA) e l'arachidonoilglicerolo (2-AG). Ad oggi, sono stati identificati due recettori dei cannabinoidi (CB1 e CB2) che appartengono alla famiglia dei recettori accoppiati a proteine G. La loro attivazione determina inibizione dell'adenilato ciclasi attraverso le proteine G (Gi/o), che a loro volta attivano numerose vie metaboliche. Numerosi effetti dei cannabinoidi nei tessuti neuronali e non, si basano sull'attivazione dei recettori CB1. La loro alta espressione è stata osservata in aree del cervello che sono coinvolte nella modulazione del comportamento, della memoria dell'apprendimento della percezione delle emozioni e delle funzioni endocrine. I recettori CB2 sono stati identificati nelle cellule immuni ma anche nel sistema nervoso. In aggiunta alla sua funzione neuromodulatoria il sistema endocannabinoide regola anche funzioni importanti come il controllo del metabolismo energetico, l'immunità, il tono cardiovascolare e la riproduzione. Sulla base del contributo del sistema endocannabinoide nella regolazione di tanti processi fisio-patologici la sua modulazione farmacologica è divenuta una promettente strategia terapeutica. Negli USA ci sono due farmaci basati sui cannabinoidi approvati dalla FDA: il nabilone ed il dronabinolo. Il nabilone (analogo sintetico del THC) è approvato per il trattamento della nausea e di vomito indotti da chemioterapia e disordini del sonno. Il dronabinolo (THC sintetico) è anche approvato per la nausea ed il vomito indotti da chemioterapia e la perdita di peso associata ad AIDS. Un altro farmaco approvato in Canada ed Europa è il nabiximolo (Sativex®, spray promucoale, THC e CBD in rapporto 1:101), il cui utilizzo è consentito per il trattamento della spasticità associata a sclerosi multipla. Aldilà dell'uso palliativo numerosi studi hanno dimostrato un'efficacia antitumorale dei cannabinoidi. Un'elevata espressione dei recettori per i CB associata ad un aumento dei livelli di endocannabinoidi sono stati osservati in un'ampia varietà di cellule tumorali umane non sempre correlata ai livelli di espressione nei tessuti di origine. Inoltre la concentrazione di endocannabinoidi, l'espressione dei loro recettori e gli enzimi coinvolti nel loro metabolismo sono spesso associati ad una maggiore aggressività del cancro. Ciò implica che una aumentata attivazione del sistema endocannabinoide possa essere pro-tumorigenica. In accordo con questa ipotesi vi sono dati che indicano che il recettore CB2 contribuisca al signaling pro-oncogenico del recettore per il fattore di crescita epidermico (HER2) ed un aumento dell'espressione del CB2 aumenta la suscettibilità allo sviluppo di leucemia. D'altro canto ci sono dati che indicano che l'attivazione dei recettori dei cannabinoidi possono impedire lo sviluppo del tumore e che pertanto il sistema endocannabinoide sia anti-tumorigenico. Molti cannabinoidi, sia fitocannabinoidi (THC, CBD), che endocannabinoidi (2-arachidonoilglicerolo, anandamide), o cannabinoidi sintetici (JWH-133, WIN-55,212-2), inibiscono la proliferazione, metastasi e l'angiogenesi in numerosi modelli di cancro. Nonostante i dati contrastanti il principale effetto dei cannabinoidi nel tumore è l'inibizione della proliferazione delle cellule cancerose e l'induzione di apoptosi. Inoltre è stato dimostrato che il processo di autofagia sia alla base del meccanismo di morte cellulare indotto dai cannabinoidi. Anche i cannabinoidi provo di proprietà psicoattive esibiscono potenziale attività anticancro ed il principale meccanismo d'azione si ritiene sia la stimolazione della produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS), che induce morte apoptotica mediata da autofagia. Un altro meccanismo proposto è che il CBD prevenga la degradazione dell'anandamide agendo come un inibitore dell'idrolasi delle amidi degli acidi grassi (FAAH) con conseguente aumento della concentrazione di endocannabinoidi. Si ritiene che il sistema immunitario sia coinvolto nel controllo della crescita e dello sviluppo del cancro. In particolare si ritiene che una risposta Th1 sia cruciale per un'efficace risposta anti-cancro. Fitocannabinoidi con elevate affinità per i recettori CB2 come il THC, esibiscono effetti modulatori sia sull'immunità cellulare che umorale come ad esempio inibizione della produzione di IFN- $\gamma$ , alterazione del profilo Th1/Th2 ed inibizione della proliferazione dei linfociti T. Numerosi studi indicano che i cannabinoidi esibiscono attività immunosoppressiva come dimostrato da un aumento cannabinoide-indotto

dei linfociti T regolatori (Tregs) che provoca inibizione della risposta immune. Dai dati finora evidenziati si evince che l'effetto antitumorale dei cannabinoidi sia limitato esclusivamente a studi pre-clinici. Il primo esperimento condotto su soggetti umani è uno studio clinico pilota condotto su 9 pazienti terminali affetti da glioblastoma resistenti alla terapia standard trattati con THC intratumorale. In due pazienti si osservava una riduzione della crescita tumorale in seguito a trattamento con THC. Nonostante questi dati interessanti non è possibile trarre nessuna conclusione data l'esiguità del numero di pazienti. Vi sono alcuni studi clinici, attualmente in corso, che mirano a definire l'efficacia e la sicurezza di preparazioni di cannabinoidi o basate sui cannabinoidi nel trattamento di pazienti con cancro ma nessun risultato è stato sinora reso noto. Uno di essi prevede la combinazione di nabiximolo e temozolomide in pazienti con glioblastoma ricorrente (NCT01812603, NCT01812616). Un altro studio valuta l'efficacia del CBD come singolo trattamento nei pazienti con tumori solidi (NCT02255292). Altri studi valutano la sicurezza e l'efficacia del dexamabinolo (cannabinoide sintetico) in pazienti con tumori solidi e cancro del cervello così come in soggetti sani (NCT01489826, NCT01654497, NCT02054754).

**Conclusione:** Attività antitumorale è stata descritta per i cannabinoidi prevalentemente in modelli pre-clinici di cancro ma non ci sono dati convincenti provenienti da trials clinici sulla loro efficacia e sicurezza. Pertanto ulteriori studi sono necessari per verificare l'ipotesi di una loro introduzione nella terapia antitumorale.

#### **Riferimento bibliografico:**

The current state and future perspectives of cannabinoids in cancer biology  
Authors: Paweł Śledziński, Joanna Zeyland, Ryszard Słomski & Agnieszka Nowak  
Cancer Medicine published by John Wiley & Sons Ltd. p 1-11, 2018

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

Il presente lavoro ha ricevuto supporto finanziario dal "National Centre for Research and Development (contract no INNOMED/I/11/NCBR/2014).

### **Un buon controllo glicemico è associato con una prognosi migliore nelle pazienti con tumore della mammella affette da diabete di tipo 2**

*A cura del Prof. Giuseppe Nocentini*

La sopravvivenza a 5 anni delle pazienti affette da tumore della mammella (breast cancer, BT) è dell'86-89%. Data la diminuita mortalità, l'impatto delle comorbidità nella prognosi del BT non può essere ignorato. Circa il 16% delle pazienti con BT sono affette da diabete mellito di tipo 2 (DM2). In questi anni, è stato dimostrato che il DM2 è un fattore di rischio indipendente per la prognosi delle pazienti con BC.

**Obiettivo** di questo studio retrospettivo è stato quello di valutare la relazione tra il controllo glicemico e la prognosi del BC e determinare il target glicemico ottimale nelle pazienti diabetiche con BC.

I dati sono stati ottenuti dal database del Taichung Veterans General Hospital (TCVGH), un centro medico della regione centrale del Taiwan e combinati con il registro dei tumori. In particolare sono stati estratti dati relativi a: body mass index (BMI), diagnosi mediche per calcolare il Charlson comorbidity index (CCI), le prescrizioni di farmaci, i dati di laboratorio, l'età delle pazienti al momento della diagnosi, lo stile di vita (incluso il consumo di alcol e sigarette), lo stadio del BC classificato secondo the American Joint Committee on Cancer (AJCC) e il TNM, lo sensibilità del tumore al trattamento ormonale (BC triplo negativi o no), il tipo di trattamento (chirurgico/radiante/chemioterapico/ormonale/trapianto di midollo/target therapy). Inoltre, sono stati acquisiti tutti i valori di HbA1C. Per valutare il controllo glicemico, è stato scelto di utilizzare la media post-index (invece dei valori di baseline della HbA1C), calcolata come la media di tutti i valori di HbA1C osservati a partire dalla data indice (diagnosi di BC) alla morte o all'ultima osservazione registrata nel database.

Sono state incluse nello studio: donne con almeno 20 anni con un BC di stadio 0-3, registrate tra il 2004 e il 2014. Si è ritenuto che le pazienti avessero DM2 se almeno una delle seguenti condizioni era presente: 1) pazienti ricoverati; 1 diagnosi di DM2 o almeno una prescrizione di farmaci anti-diabetici; 2) pazienti ambulatoriali; almeno 2 diagnosi di DM2 o almeno 1 diagnosi di DM2 con una prescrizione di farmaci anti-diabetici; 3) una media di HbA1C uguale o superiore a 6,5% o glicemia superiore a 200 mg/dL prima della diagnosi di BC.

Sono state escluse dallo studio: le pazienti il cui follow-up è stato inferiore a 3 mesi; pazienti con DM2 ma senza dati sui livelli di HbA1C.

Le pazienti sono state seguite fino al 31 dicembre 2015.

L'outcome primario è stata la mortalità per qualsiasi causa e la mortalità da BC. Le pazienti ancora vive al momento dell'ultimo follow-up non sono state considerate per l'analisi.

Lo studio ha incluso 2812 pazienti con BC, sia non diabetiche (2667), che con DM2 con monitoraggio della HbA1C (145). Le pazienti con DM2 sono risultate più vecchie, più frequentemente obese (BMI>30) e con un BC allo stadio 3. Le pazienti con DM2 senza valutazioni della HbA1C (quindi escluse dalla valutazione degli outcome) sono state 138. In ogni caso, le partecipanti con DM2 utilizzate per valutare l'outcome non erano significativamente diverse da quelle escluse per la valutazione dell'outcome, tranne per un punteggio CCI inferiore.

Rispetto alle pazienti senza DM, l'hazard ratios (HR) dovuto all'incremento dell'1% del valore dell'HbA1C è risultato uguale a 1,56 (95% CI 1.11-2.20, p=0,011) per tutte le cause di morte e a uguale 3,07 (95% CI 1.45-6.48, p=0,003) per la mortalità BC-specifica. L'HR riportato è tale dopo l'aggiustamento effettuato utilizzando i seguenti parametri: età alla diagnosi, BMI, CCI, consumo di alcol e sigarette, lo stadio del BC classificato secondo AJCC e il TNM, i marker tumorali e il tipo di trattamento.

Gli autori hanno poi considerato 3 diversi livelli di HbA1C (HbA1C<7%, HbA1C compresa tra 7% e 9% e HbA1C>9%) e hanno valutato l'aumentata frequenza di morte in queste 3 categorie rispetto alle pazienti con BC senza diabete. L'HR è stata calcolata in 4 modi: 1) senza aggiustamento; 2) correggendo solo per età alla diagnosi; 3) correggendo per età alla diagnosi, BMI, CCI, consumo di alcol e sigarette (modello di aggiustamento 1); 4) correggendo non solo per i parametri del modello 1 ma anche per lo stadio del BC classificato secondo AJCC e il TNM, i marker tumorali e il tipo di trattamento (modello di aggiustamento 2). I valori di HR ottenuti sono troppo complessi da riportare integralmente (si rimanda alla Tabella 4 del manoscritto). In sintesi, tutti i 4 i modelli mostrano che nelle pazienti in cui HbA1C era mantenuta in media al di sotto del 7% non si osserva un aumento significativo della frequenza di morte (né per tutte le cause, né BC-specifica).

Considerando le pazienti con un valore di HbA1C>9% il valore di HR aggiustato secondo il modello 2 rispetto alla popolazione non diabetica è risultato uguale a 3,65 (95%CI 1,13-11,82, p=0,031) per quanto riguarda il rischio di morte per tutte le cause e 8,37 (95%CI 1,9-36,91, p=0,005) per quanto riguarda il rischio di morte BC-specifico. Anche usando gli altri modelli di aggiustamento l'HR è risultata compresa tra 3 e 4,5 per quanto riguarda il rischio di morte per tutte le cause (sempre significativa tra che in 1 modello) ed è risultata compresa tra 6 e 9 per quanto riguarda il rischio di morte BC-specifico (HR sempre significativo con p<0,01).

Per le pazienti con BC con un HbA1C compresa tra il 7% e il 9%, solo la mortalità BC-specifica è risultata aumentata rispetto al controllo (HR=3,55; 95%CI 1,36-9,30, p=0,010) dopo un aggiustamento con tutti i fattori di confondimento (modello 2). Anche in questo caso usando gli altri modelli di aggiustamento, l'HR è risultata compresa tra 4,5 e 5 (sempre significativa con p=0,001).

Gli autori commentano i risultati ottenuti scrivendo che numerosi studi hanno dimostrato il fatto che il DM2 aumenta il rischio di morte nelle pazienti con BC, ma loro sono i primi a dimostrare che se il DM2 è controllato (HbA1C<7%) l'aumento di morte non si osserva e che, al contrario, se il controllo della HbA1C è scarso, aumenta il rischio di morte, soprattutto quello BC-specifico.

Lo studio presenta alcuni limiti. C'è il rischio che la diagnosi di DM2 sia stata sottostimata dal momento che non è stato possibile avere informazioni sulla glicemia della paziente se questa si è rivolta a centri diversi da quello sul cui database è stato effettuato lo studio. Inoltre, è noto che il trattamento con metformina aumenta la probabilità di una prognosi favorevole nel BC, mentre l'insulina glargina sembra aumentare il rischio di sviluppare un BC. Dunque, non si può

escludere che i dati osservati dipendano oltre che dal controllo della glicemia anche dal trattamento orale ipoglicemizzante.

Questo studio pilota suggerisce che nelle pazienti affette da diabete mellito di tipo 2 (DM2) e tumore alla mammella (BC) in uno stadio compreso tra 0 e 3, i livelli di HbA1C devono essere mantenuti al di sotto del 7% (un target realistico), in modo tale da migliorare la prognosi del BC. Devono essere effettuati studi con una casistica più ampia per confermare che il target della terapia ipoglicemizzante proposto dagli autori (HbA1C<7%) sia corretto e per valutare gli effetti dei singoli trattamenti ipoglicemizzanti.

**Conflitti di interesse:** Gli autori dichiarano di non avere conflitti d'interesse.

**Parole chiave:** diabete mellito di tipo 2, tumore della mammella, controllo glicemico

#### Riferimenti bibliografici

Yen-Lin Chang et al. Good glycaemic control is associated with a better prognosis in breast cancer patients with type 2 diabetes mellitus. *Clinical and Experimental Medicine*, published online 23 March 2018.

### Endoxaban per il trattamento del tromboembolismo venoso associato a tumore: risultati di uno studio clinico randomizzato di non inferiorità

A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

Il tromboembolismo venoso è una comune complicanza del tumore e della sua terapia. Il rischio di trombosi ricorrente e sanguinamento è maggiore nei pazienti oncologici e contribuisce ad incrementare la mortalità e la morbilità di tali pazienti, può interferire sul trattamento del tumore ed aumenta il rischio di ospedalizzazione. L'eparina a basso peso molecolare è un trattamento standard per il tromboembolismo venoso associato a tumore e ha mostrato a 6 mesi un tasso di trombosi ricorrente più basso rispetto agli antagonisti della vitamina K. Gli agenti anticoagulanti orali diretti sono efficaci quanto gli antagonisti della vitamina K e sono associati a sanguinamento meno frequente e meno grave. Tuttavia, il profilo di efficacia e sicurezza degli anticoagulanti orali per il trattamento del tromboembolismo venoso associato a cancro non è ancora stato definito.

Alla luce di ciò, è stato condotto uno studio randomizzato e in aperto Hokusai VTE Cancer al fine di confrontare l'inibitore orale del fattore Xa, endoxaban, con la deltaparina sottocutanea per il trattamento di pazienti con tromboembolismo venoso associato a cancro. Lo studio ha valutato l'esito composito di tromboembolismo venoso ricorrente o sanguinamento maggiore, che sono le due complicanze principali di tali terapie per almeno 6 mesi e fino a 12 mesi.

I pazienti adulti con cancro erano eleggibili per lo studio se avevano trombosi venosa profonda acuta sintomatica o incidentalmente rilevata a livello della vena poplitea, femorale, iliaca o cava inferiore oppure embolia polmonare sintomatica acuta diagnosticata o incidentalmente rilevata con coinvolgimento di arterie polmonari segmentali o più prossimali. Il protocollo richiedeva anche il trattamento con eparina a basso peso molecolare per almeno 6 mesi.

I pazienti dovevano avere un cancro, diverso dal carcinoma cutaneo basocellulare o a cellule squamose, in fase attiva o che era stato diagnosticato entro i 2 anni precedenti e che era obiettivamente confermato. Il cancro attivo era definito come cancro diagnosticato nei precedenti 6 mesi; cancro ricorrente, avanzato o metastatico; cancro trattato entro 6 mesi prima dalla randomizzazione; o cancro ematologico che non era in completa remissione.

I pazienti eleggibili sono stati randomizzati a ricevere, in rapporto 1:1, edoxaban o dalteparina. La randomizzazione è stata eseguita con l'uso di sistemi informatizzati con stratificazione in base alla presenza di fattori di rischio per sanguinamento e in base al fatto che il paziente soddisfaceva i criteri per ricevere una dose inferiore di edoxaban. I fattori di rischio per il sanguinamento erano rappresentati da interventi chirurgici nelle 2 settimane precedenti, uso di agenti antiaggreganti, tumore cerebrale primario o metastatico, carcinoma avanzato o

metastatico, cancro gastrointestinale o uroteliale diagnosticato nei 6 mesi precedenti o trattamento con bevacizumab nelle 6 settimane precedenti.

La somministrazione di edoxaban è stata avviata dopo almeno 5 giorni di trattamento con una dose terapeutica di eparina a basso peso molecolare per via sottocutanea. Non era richiesta la dalteparina per l'avvio con eparina a basso peso molecolare. Inoltre, la scelta dell'eparina e il regime terapeutico era a discrezione del medico. Edoxaban è stato somministrato per via orale a una dose fissa di 60 mg una volta al giorno, con o senza cibo. E' stato somministrato ad una dose inferiore (30 mg una volta al giorno) in pazienti con clearance della creatinina da 30 a 50 ml al minuto o con peso corporeo di 60 kg o meno o in quelli che ricevevano in concomitanza un trattamento con potenti inibitori della glicoproteina-P. Dalteparina è stata somministrata per via sottocutanea alla dose di 200 UI/kg una volta ogni giorno per 30 giorni, con una dose giornaliera massima di 18.000 UI. Successivamente, dalteparina è stata somministrata alla dose di 150 UI/kg una volta al giorno. Se la conta piastrinica diminuiva al di sotto di 100.000 per microlitro durante il trattamento, la dose di dalteparina è stata temporaneamente ridotta. In tutti i pazienti, il trattamento con edoxaban o dalteparina doveva essere continuato per almeno 6 mesi e fino a 12 mesi. La durata oltre 6 mesi è stata determinata dal medico.

Lo studio ha valutato l'outcome primario composto di tromboembolismo venoso ricorrente o sanguinamento maggiore. Il tromboembolismo venoso era definito ricorrente se si verificava una nuova trombosi venosa profonda sintomatica o embolia polmonare, una nuova trombosi venosa profonda accidentale o embolia polmonare con coinvolgimento di arterie polmonari segmentali o più prossimali, o embolia polmonare fatale o inspiegabile morte per la quale l'embolia polmonare non poteva essere esclusa come causa di morte. Il tromboembolismo venoso accidentale è stato definito come tromboembolismo diagnosticato mediante test di imaging eseguiti per motivi diversi dal sospetto clinico di tromboembolismo venoso. Il sanguinamento maggiore era considerato come sanguinamento evidente associato ad una diminuzione dei livelli di emoglobina di 2 g/dl o più, che ha richiesto una trasfusione di 2 o più unità di sangue, che si è verificato in un sito critico o ha contribuito al decesso. La valutazione del decesso teneva conto della causa di morte da tromboembolismo venoso, sanguinamento, cancro, malattia cardiovascolare o altre cause. L'embolia polmonare era considerata causa di morte se vi era una documentazione oggettiva che l'embolia avesse causato il decesso o se il decesso non poteva essere attribuito ad altra causa documentata e l'embolia non poteva essere esclusa.

Tutti i pazienti sono stati seguiti per 12 mesi o fino alla fine della sperimentazione (follow-up minimo, 9 mesi). I pazienti sono stati sottoposti a valutazione il giorno 31 dopo la randomizzazione e ai mesi 3, 6, 9 e 12. I pazienti sono stati istruiti a segnalare i sintomi che erano correlabili al tromboembolismo venoso ricorrente o al sanguinamento. Test diagnostici appropriati e di laboratorio o entrambi sono stati richiesti nei pazienti per i quali si sospettava uno degli eventi in studio. Sono stati segnalati i seguenti eventi avversi: sospetti eventi in studio, eventi avversi gravi che non erano correlati al cancro sottostante o al suo trattamento e contemporaneo aumento dei livelli di aminotransferasi e bilirubina.

L'ipotesi dello studio era che l'edoxaban non sarebbe stato inferiore alla dalteparina rispetto alla percentuale di eventi in studio (tromboembolismo venoso ricorrente o sanguinamento maggiore), con un limite superiore dell'intervallo di confidenza del 95% per l'Hazard Ratio (HR) inferiore a 1,5. Il margine di 1,5 è stato scelto come la massima differenza che poteva essere clinicamente accettata a causa dell'assenza di un'alternativa all'eparina a basso peso molecolare per via parenterale e ai vantaggi della terapia orale. Supponendo uguale efficacia di edoxaban e dalteparina (HR=1,0) e un tasso di eventi per l'outcome primario a 12 mesi del 20%, è stato stimato un campione di circa 1000 pazienti per poter osservare 191 eventi per l'outcome primario con una potenza dell'80%, mostrando la non inferiorità di edoxaban. Al raggiungimento del numero necessario, veniva fissata la data per la fine dello studio in modo tale che l'ultimo paziente arruolato avrebbe potuto completare 9 mesi di follow-up. L'analisi per l'outcome primario è stata condotta sulla popolazione intention-to-treat, il tempo all'insorgenza del primo episodio dell'outcome primario è stato valutato secondo il modello proporzionale di Cox, le curve per il time-to-event con il metodo della Kaplan-Meier. Sono state, inoltre, condotte due analisi di sensibilità.

Dal luglio 2015 al dicembre 2016, un totale di 1050 pazienti sono stati arruolati in 114 centri di 13 paesi. Le caratteristiche di base dei pazienti erano simili nei due gruppi di studio. La durata mediana del trattamento assegnato è stata di 211 giorni (intervallo interquartile da 76 a 357)

nel gruppo edoxaban e 184 giorni (intervallo interquartile da 85 a 341) nel gruppo dalteparina ( $P=0,01$ ). I conteggi di pillole e siringhe hanno indicato che 447 pazienti (85,6%) nel gruppo edoxaban e 465 pazienti (88,7%) nel gruppo dalteparina aveva ricevuto almeno l'80% del trattamento prescritto prima dell'interruzione permanente. L'esito primario del tromboembolismo venoso ricorrente o sanguinamento maggiore si è verificato in 67 dei 522 pazienti (12,8%) nel gruppo edoxaban e in 71 dei 524 pazienti (13,5%) nella gruppo dalteparina ( $HR=0,97$ ; 95% di confidenza intervallo [CI]: 0,70-1,36;  $P=0,006$  per non inferiorità;  $P=0,87$  per la superiorità). I risultati della due analisi pre-specificate di sensibilità erano simili ai risultati dell'analisi primaria. Nell'analisi degli eventi che si sono verificati durante i primi 6 mesi, un evento per l'outcome primario si è verificato in 55 pazienti (10,5%) nel gruppo edoxaban e in 56 pazienti (10,7%) nel gruppo dalteparina ( $HR=1,01$ , IC 95%: 0,69-1,46;  $P=0,02$  per la non inferiorità). Nell'analisi degli eventi che si sono osservati durante il trattamento nella popolazione per protocol, si è verificato un evento in 51 su 490 pazienti (10,4%) nel gruppo edoxaban e in 53 su 508 pazienti (10,4%) nel gruppo dalteparina ( $HR=0,99$ , IC 95%: 0,68-1,46;  $P=0,02$  per la non inferiorità). Per quanto riguarda gli esiti secondari, si è verificato un tromboembolismo venoso ricorrente in 41 pazienti (7,9%) nel gruppo edoxaban e in 59 pazienti (11,3%) nel gruppo dalteparina (differenza in rischio: -3,4 punti percentuali [IC95%: -7,0 a 0,2];  $HR=0,71$  [95%CI: 0,48-1,06;  $P=0,09$ ]). Il sanguinamento maggiore si è verificato in 36 pazienti (6,9%) nel gruppo edoxaban e in 21 pazienti (4,0%) nel gruppo dalteparina (differenza in rischio: 2,9 punti percentuali [IC 95%: 0,1-5,6];  $HR=1,77$  [IC95%: 1,03-3,04;  $P=0,04$ ]). Il decesso è avvenuto in 206 pazienti (39,5%) nel gruppo edoxaban e in 192 pazienti (36,6%) nel gruppo dalteparina. La maggior parte dei decessi era correlata al cancro; 6 morti in ciascun gruppo erano correlate sia a tromboembolismo venoso che a sanguinamento.

L'analisi per sottogruppo per l'esito primario e i due singoli eventi non mostrava alcuna interazione statisticamente significativa tra sottogruppo e trattamento, ad eccezione dei pazienti con cancro gastrointestinale che avevano maggiore probabilità di avere un aumento del rischio di sanguinamento durante il trattamento con edoxaban rispetto alla dalteparina ( $P=0,02$ ). Gli eventi avversi più comuni sono stati progressione di neoplasie e polmoniti; per ciascuno di questi eventi, il tasso era simile nei due gruppi di trattamento.

I risultati dello studio suggeriscono che il trattamento con una dose giornaliera fissa di edoxaban fino a 12 mesi, in pazienti con tumore avanzato e tromboembolismo venoso, non è inferiore al trattamento con dalteparina per via sottocutanea rispetto all'esito composto di tromboembolismo venoso ricorrente o sanguinamento maggiore (12,8% vs 13,5%,  $HR=0,97$ ). Il tasso di tromboembolismo venoso ricorrente era numericamente inferiore con edoxaban rispetto alla dalteparina (7,9% vs 11,3%,  $HR=0,71$ ;  $P=0,09$ ), ma il tasso di sanguinamento maggiore era significativamente più alto (6,9% vs 4,0%,  $HR=1,77$ ;  $P=0,04$ ), una differenza dovuta in gran parte ad una percentuale più alta di emorragie gastrointestinali superiori in pazienti con tumori gastrointestinali nel gruppo trattato con edoxaban.

Lo studio presenta, come evidenziato dagli autori, alcuni limiti. Innanzitutto, l'uso del disegno in aperto rappresenta una potenziale fonte di debolezza; tuttavia la somministrazione a lungo termine del placebo per via iniettiva non era considerato appropriato. Il numero di eventi per l'outcome primario è risultato più basso di quanto atteso; nonostante ciò, la non inferiorità è stata comunque stabilita. Infine, la durata mediana del trattamento assegnato era più breve con la dalteparina che con edoxaban, condizione che potrebbe aver influito sull'efficacia dei due trattamenti. Tuttavia, tale differenza era principalmente dovuta all'inadeguatezza della dalteparina sottocutanea in confronto all'edoxaban orale, dimostrando pertanto la preferenza di tali pazienti per la via orale.

Nell'editoriale di accompagnamento, Hirsh et al. hanno commentato che per decenni il trattamento standard di tutti i pazienti con tromboembolismo venoso è stato rappresentato da eparina seguita da warfarin. Tuttavia, la terapia con eparina a basso peso molecolare è lunga dall'essere ideale, poiché molti pazienti non desiderano ricevere iniezioni giornaliere a lungo termine e il trattamento con agenti anticoagulanti orali diretti, che sono somministrati in dosi fisse orali, è una potenziale alternativa a tale terapia. Le analisi per sottogruppi di ampi studi di fase III hanno dimostrato che il trattamento con anticoagulanti orali diretti è almeno altrettanto efficace e sicuro quanto la terapia con warfarin in pazienti affetti da cancro con

tromboembolismo venoso. Lo studio di Hokusai et al. ha confrontato l'anticoagulante orale diretto edoxaban con un'eparina a basso peso molecolare, la dalteparina, per il trattamento del tromboembolismo venoso in pazienti con cancro. Lo studio SELECT-D ha, invece, confrontato la terapia con rivaroxaban vs dalteparina in pazienti con cancro e i dati sono risultati coerenti con quelli dello studio di Hokusai et al. Nello studio SELECT-D, il tasso di tromboembolismo venoso ricorrente a 6 mesi era minore con rivaroxaban, ma la percentuale di sanguinamento era maggiore rispetto alla dalteparina. Anche se i risultati di diversi studi in corso (inclusi gli studi CARAVAGGIO e CANVAS) forniranno ulteriori informazioni sul valore degli anticoagulanti orali diretti nel trattamento del tromboembolismo venoso in pazienti con cancro, lo studio di Hokusai et al., che è stato ben condotto e ha prodotto risultati convincenti, fornisce ai medici e ai loro pazienti un trattamento efficace per il tromboembolismo venoso, che è più conveniente rispetto all'eparina a basso peso molecolare. Tuttavia, non tutti i pazienti con cancro e tromboembolismo venoso sono candidati per la terapia con edoxaban. L'uso di anticoagulanti orali diretti dovrebbe essere evitato nei pazienti con una clearance della creatinina inferiore a 30 ml al minuto, e il loro uso in pazienti con cancro gastrointestinale dovrebbe dipendere da una eventuale preferenza del paziente. Alcuni pazienti possono scegliere la comodità di un farmaco orale nonostante l'aumentato rischio di sanguinamento gastrointestinale.

**Parole chiave:** endoxaban, tromboembolismo venoso, cancro, anticoagulanti orali diretti, studio clinico randomizzato.

**Conflitto di interesse:** Lo studio è stato finanziato dallo sponsor Daiichi Sankyo.

**Riferimento bibliografico:**

Raskob GE, et al; Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2018;378(7):615-624.

Jack Hirsh and Jeffrey S. Ginsberg. Edoxaban for the Treatment of Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378:673-674.

---

---

## 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](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. Andrea Ballerini (Università di Milano) Dott.ssa Ilaria Campesi (Università di Sassari) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Università della Campania) Prof. Luca Gallelli (Università di Catanzaro) Prof.ssa Angela Ianaro (Università "Federico II" di Napoli) Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia) Dott.ssa Cristina Scavone (Università della Campania) Dott.ssa Liberata Sportiello (Università della Campania)

**Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF****Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"**Contatti: [webmaster@sifweb.org](mailto:webmaster@sifweb.org)**Sostieni la Società Italiana di Farmacologia**

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

**DISCLAIMER – Leggere attentamente**

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

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

La Società dichiara che i dati personali comunicati dall'utente sono trattati in conformità alle disposizioni del D. Lgs. 196/2003 ed alla normativa comunitaria secondo quanto indicato specificamente nell'informativa privacy reperibile sul sito internet della Società all'indirizzo [https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/attachment/file/240/Informativa\\_Privacy\\_SIF\\_Generica.pdf](https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/attachment/file/240/Informativa_Privacy_SIF_Generica.pdf) che l'utente, con la sottoscrizione del presente Contratto, dichiara di aver compiutamente visionato, compreso e accettato. Qualora non intendeste ricevere ulteriori comunicazioni vi preghiamo di inviare una risposta all'indirizzo [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it) con oggetto: CANCELLA.