



Newsletter numero 266 del 15.11.2019

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

- Confronto tra Biosimilari e Originator: sono la stessa cosa?
- Immunogenicità, efficacia e sicurezza della vaccinazione contro il morbillo in bambini con meno di 9 anni
- Rituximab nel trattamento della sclerosi multipla: risultati di uno studio multicentrico condotto in Italia e Svizzera
- Valutazione di ranibizumab e aflibercept nel trattamento dell'edema maculare diabetico nella pratica clinica quotidiana
- Ustekinumab nel trattamento della psoriasi a placche da moderata a grave: otto anni di esperienza nella reale pratica clinica
- Efficacia della lavanda nel trattamento dei disturbi d'ansia

Confronto tra Biosimilari e Originator: sono la stessa cosa?

A cura della Dott. Emiliano Cappello e del Dott. Marco Tuccori

I farmaci biologici hanno rivoluzionato il trattamento delle malattie reumatologiche, e la recente scadenza di molti brevetti ha portato alla commercializzazione di versioni molto simili di questi farmaci a costo inferiore, noti come biosimilari. Tuttavia, sin dal loro sviluppo, società scientifiche, enti di sanità pubblica, medici e pazienti, si chiedono se questi farmaci siano davvero clinicamente equivalenti ai bio-originator di riferimento, se presentino rischi per la salute dei pazienti a favore di un risparmio economico, e se il loro uso costituisca effettivamente un mezzo per ampliare la platea dei pazienti che potranno accedere a farmaci costosi.

La posizione delle Società Scientifiche viene regolarmente aggiornata implementando la stesura di linee guida; i vari sistemi sanitari nazionali hanno a volte raccomandato e talvolta richiesto il loro uso; molta disinformazione invece è ancora presente tra medici e pazienti. Di conseguenza, nonostante la crescente disponibilità degli studi a riguardo, sussistono ancora dubbi sulla sicurezza e l'efficacia dei biosimilari. In particolar modo vi sono perplessità sugli effetti della loro sostituzione multipla con altri biosimilari o con i corrispettivi bio-originator.

Lo scopo di questa review è valutare i vantaggi ed i rischi dell'utilizzo clinico dei biosimilari e approfondirne gli aspetti di criticità che ancora ne rallentano la diffusione. Vengono presi in considerazione i differenti approcci normativi da parte di alcune autorità regolatorie nazionali e vengono valutati studi che hanno confrontato direttamente l'efficacia e la sicurezza di farmaci biosimilari con il loro originator di riferimento.

Un farmaco biosimilare è una molecola estremamente complessa, così come è complessa la tecnologia per produrlo. Per questo motivo i biosimilari non sono assimilabili direttamente ai farmaci generici. Sia la FDA che l'EMA definiscono un biosimilare come un prodotto biologico "altamente simile" al suo bio-originator, che non presenta differenze statisticamente rilevanti in termini di sicurezza, purezza, potenza, qualità o efficacia. È possibile che i dubbi dei clinici derivino dalla poca chiarezza sulla variabilità intrinseca dei farmaci biologici. La loro produzione, infatti, include la selezione e la clonazione di DNA, il trasferimento di materiale genetico in batteri, cellule di lievito o di mammifero, sintesi di proteine e loro purificazione, e infine la formulazione finale del farmaco. Piccoli cambiamenti in uno qualsiasi di questi passaggi può portare a differenze significative nei prodotti finali. In altre parole, le loro caratteristiche chiave o "critical quality attributes" (CQA) possono variare perché possono verificarsi modificazioni post-traduzionali durante qualsiasi fase del processo di fabbricazione. Tutte le proteine, compresi i farmaci biologici, possono subire modificazioni post-traduzionali come glicosilazioni, fosforilazioni, metilazioni, ossidazioni, deaminazioni, proteolisi e aggregazione proteica. Ognuna di queste alterazioni può tradursi in cambiamenti della conformazione tridimensionale della macromolecola. Per fare un esempio, esempio Remicade® (bio-originator di infliximab) ha subito diverse modifiche durante gli anni, in parte legati al processo di produzione, nessuna delle quali ha avuto un impatto negativo sulla sua efficacia o sulla sua sicurezza. Il Remicade® attuale potrebbe persino essere considerato biosimilare rispetto ai suoi primi lotti di produzione, una sorta di "biosimilare di sé stesso".

In modo simile ai farmaci bioequivalenti, per i biosimilari è previsto un processo di approvazione abbreviato al fine di garantire un maggiore accesso del pubblico a prodotti innovativi sicuri ed efficaci a un costo più basso. Questo non significa ridurre le richieste normative per l'approvazione. Rigorosi processi produttivi, ben definiti, controllati, e un percorso di produzione all'avanguardia, garantiscono la bio-somiglianza e la sicurezza, facendo sì che eventuali variazioni nel biosimilare non siano mai clinicamente significative. Inoltre, sono stati apportati miglioramenti ai metodi utilizzati per analizzare i CQA di un biosimilare, come la sua farmacocinetica, la farmacodinamica e l'immunogenicità, nonché la rilevazione di eventuali differenze con il suo bio-originator. L'immunogenicità dei biosimilari può invalidarne l'efficacia terapeutica. Sia la FDA che l'EMA richiedono rigorose analisi scientifiche e cliniche, come confronti approfonditi tra un prodotto biosimilare e il suo originator di riferimento, il che significa che i produttori devono generare una serie di dati al fine di stabilire la bio-somiglianza. L'Unione Europea impone una stringente procedura di regolamentazione chiamata

"Comparability Exercise" che garantisce un confronto della qualità, sicurezza ed efficacia di un biosimilare confrontato al suo originator in studi preclinici e studi clinici di fase I-III. Si prevede che il biosimilare proposto porterà allo stesso risultato clinico dell'originator e che la sostituzione non riduca la sicurezza o l'efficacia della terapia. La FDA e l'EMA valutano ogni biosimilare caso per caso. Due grandi studi di fase III internazionali, multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, rispettivamente su pazienti con artrite reumatoide e spondilite anchilosante (PLANETRA e PLANETAS) hanno dimostrato l'equivalenza di tutte le principali proprietà fisico-chimiche e attività di CT-P13 (Remsima®, Inflectra®), i primi biosimilari di infliximab. Altri due biosimilari, Flixabi® e PF-06438179, hanno dimostrato di essere bioequivalenti nei pazienti con artrite reumatoide. La bioequivalenza è stata dimostrata anche per Benepali® (biosimilare di Embrel®, etanercept) e Imraldi® (biosimilare di Humira®, adalimumab).

Secondo le recenti raccomandazioni in accordo tra EULAR/ACR (The European League Against Rheumatism e American College of Rheumatology), riguardo il trattamento di patologie reumatiche con farmaci biosimilari, tutti i pazienti hanno il diritto a terapie sicure ed efficaci al costo più basso, e tutti i medici hanno il dovere di scegliere il trattamento terapeutico con l'opportuno utilizzo di fondi per garantire la sostenibilità del proprio Sistema Sanitario Nazionale.

Restano da chiarire alcune questioni controverse che possono influenzare notevolmente il processo decisionale del medico: l'estrapolazione delle indicazioni, l'intercambiabilità, la sostituibilità automatica e lo switching.

L'estrapolazione delle indicazioni è consentita dalle linee guida: un biosimilare può essere utilizzato per le indicazioni stabilite tramite studi già effettuati sul prodotto originator di riferimento. Tuttavia, l'immunogenicità può variare notevolmente da un'indicazione all'altra e le modifiche strutturali che possono provocare variazioni di efficacia e sicurezza d'uso non possono essere identificate se l'estrapolazione automatica è applicata senza test adeguati. Nei vari paesi, ci sono differenze notevoli nelle estrapolazioni dell'indicazioni d'uso: in Spagna non sono raccomandate, mentre in UK e Francia si decide caso per caso. In Italia c'è divergenza persino tra le varie associazioni scientifiche. La Società di ematologia accetta liberamente l'estrapolazione di indicazioni, mentre la Società di reumatologia, dermatologia e gastroenterologia raccomanda cautela.

Intercambiabilità e sostituibilità automatica dei farmaci biosimilari sono due concetti diversi: l'intercambiabilità dei farmaci biologici prevede che vi siano gli stessi effetti clinici dell'originator, ed è solitamente stabilita da un'autorità sanitaria o regolatoria. La sostituibilità automatica prevede che un determinato medicinale prescritto possa essere sostituito automaticamente da un suo equivalente, ed è tipicamente decisa da un farmacista. Nella stragrande maggioranza dei paesi la sostituzione automatica al momento non è permessa. Anche in questo caso, vi è molta discordanza tra le normative dei vari paesi. Ad esempio, negli USA, la normativa prevederebbe che i prodotti riconosciuti come intercambiabili da FDA (NDR: al momento l'FDA non ha riconosciuto alcun prodotto come intercambiabile) possono essere sostituiti in farmacia anche senza il consenso del medico, mentre non è così in Canada. In Cile e in Giappone è persino scoraggiata. La questione è in discussione in molti paesi europei, mentre le linee guida di molti paesi (es. Brasile, Messico, Argentina) non si pongono neanche il problema.

Potrebbero esserci ragioni mediche e non mediche per il passaggio tra originator e biosimilari. Poiché i biosimilari non sono bioequivalenti ai loro prodotti di riferimento, il passaggio da un originator a un biosimilare è sostanzialmente un passaggio a un altro agente biologico con le stesse caratteristiche cliniche. I risultati di molti studi clinici suggeriscono che switching multipli porterebbero alla perdita di efficacia degli agenti biologici. Una metanalisi di 41 articoli ha evidenziato che il passaggio a un secondo, terzo o quarto agente è associato a una perdita sempre più pronunciata delle risposte ACR20, ACR50, ACR70 ed EULAR, di remissione e bassa attività di malattia nei pazienti con Artrite Reumatoide. Il registro spagnolo ha affermato che la rotazione di farmaci anti-TNF porta a una minore durata dell'efficacia, e un recente studio ungherese ha scoperto anche che ripetuti scambi di farmaci inibitori del TNF riducono i tassi di sopravvivenza.

I farmaci biologici hanno notevolmente migliorato la prognosi dei pazienti con patologie reumatiche altamente disabilitanti, ma il loro costo eccessivo ne limita l'accessibilità. La

recente scadenza dei brevetti per molti agenti biologici ha portato alla commercializzazione di biosimilari a basso costo altamente simili che consentono a più pazienti di essere trattati a un costo significativamente inferiore. Tuttavia, la sfiducia tra i clinici, principalmente motivata dal fatto che un biosimilare non è una copia esatta del suo prodotto di riferimento, ne limita l'uso, nonostante la variabilità sia stata dimostrata come non clinicamente significativa.

Secondo le raccomandazioni ACR/EULAR, il passaggio dagli originator ai biosimilari è sicuro ed efficace, sebbene gli effetti di sostituzioni multiple lasciano ancora molte perplessità e dovrebbero essere valutati in appositi registri. I risultati di molti studi clinici suggeriscono che switching multipli possono ridurre l'efficacia della terapia.

Nonostante la normativa e le linee guida delle agenzie regolatorie possa essere in certi casi molto disomogenea, nella maggioranza dei paesi la sostituzione automatica tra biosimilare e originator al momento non è permessa.

Parole chiave: farmaco biologico, biosimilare, bioequivalente, estrapolazione delle indicazioni, interscambiabilità, sostituibilità automatica, switching multipli.

Conflitto d'interessi: nessun conflitto d'interessi dichiarato

Riferimenti bibliografici:

Piercarlo Sarzi-Puttini, Daniela Marotto, Roberto Caporali, Mauro Galeazzi, Fabiola Atzeni, Attila Hamar, Boglárka Soós, Zoltán Szekanez. Oct 2019. Biosimilars vs originators: Are they the same? Autoimmunity Reviews, 102404. doi:10.1016/j.autrev.2019.102404.

Immunogenicità, efficacia e sicurezza della vaccinazione contro il morbillo in bambini con meno di 9 anni

A cura del Dott. Domenico Motola

Il morbillo è una malattia virale altamente contagiosa con alto rischio di morbilità e mortalità, in particolare nei bambini dei paesi a basso reddito. Tra il 2000 e il 2017, i miglioramenti nel controllo del morbillo hanno ridotto la stima del numero globale di decessi correlati al morbillo dell'80%, da 545.174 a 109.638, tuttavia, l'aumento dei tassi di copertura vaccinale contro il morbillo sono rallentati negli ultimi 5-6 anni. Di conseguenza, focolai di morbillo si verificano ancora, prevalentemente nelle aree in cui l'immunizzazione è ridotta. L'OMS raccomanda che i bambini ricevano due dosi di un vaccino contenente morbillo (MCV). Nei paesi in cui la mortalità correlata al morbillo è alta nel primo anno di vita, la prima dose di MCV (MCV1) è raccomandata a 9 mesi di età, mentre in paesi con bassa trasmissione del morbillo è raccomandata a 12 mesi di età. Una seconda dose di MCV (MCV2) è offerta in 171 (88%) paesi membri dell'OMS. L'incidenza del morbillo è aumentata in diverse aree nei bambini di età inferiore a 9 mesi, adolescenti, e adulti. L'aumento dei bambini piccoli è stato particolarmente evidente in Europa, Asia e Africa, e questa tendenza potrebbe peggiorare a causa della diminuzione dell'immunità e l'aumento della trasmissione negli adolescenti e negli adulti. Un'altra spiegazione per l'aumento del morbillo nei bambini è che le madri vaccinate perdono l'immunità passiva circa 3 mesi prima rispetto ai bambini nati da madri che hanno immunità acquisita naturalmente. L'evidenza che il morbillo nei bambini più piccoli è più severo che nei bambini più grandi ha portato a raccomandare l'MCV1 nei bambini di età inferiore a 9 mesi in aree ad alto rischio di trasmissione del virus del morbillo.

Lo scopo di questo studio è stato quello di analizzare le evidenze scientifiche riguardanti su immunogenicità, efficacia, durata dell'immunità e sicurezza della vaccinazione MCV1 nei bambini con meno di 9 mesi.

Rassegna della letteratura scientifica e meta-analisi. Sono state interrogate le banche dati MEDLINE, EMBASE, Scopus, Proquest, la WHO library database (WHOLIS) e la WHO Institutional Repository for Information Sharing database (IRIS). Non sono stati applicati limiti temporali. È stata altresì consultata la WHO Measles and Rubella working-group experts.

Sono stati identificati 1156 studi, di cui 351 considerati eleggibili e 56 studi soddisfacevano tutti i criteri di inclusione. La percentuale di bambini sieroconvertiti è aumentata dal 50% (IC 95% 29-71) per quelli vaccinati con MCV1 a 4 mesi all'85% (69-97) per quelli che sono stati vaccinati a 8 mesi. Il rapporto del titolo (anticorpale) medio aggregato per i bambini di età compresa tra 4 e 8 mesi vaccinati con MCV1 rispetto ai neonati vaccinati con MCV1 all'età di 9 mesi o oltre è stato pari a 0,46 (IC 95% 0,33-0,66; $<0 \cdot 0001$). Solo uno studio ha suggerito una durata inferiore dell'immunità a seguito della somministrazione di MCV1 a 6 mesi di età rispetto a 9 mesi di età ($p = 0,0016$) o 12 mesi di età ($P <0,001$). Non è stato riscontrato alcun effetto dell'età alla somministrazione di MCV1 sull'immunità cellulare. Uno studio ha riferito che l'efficacia del vaccino contro l'infezione da virus del morbillo confermata in laboratorio è stata pari al 94% (IC 95% 74-98) nei neonati vaccinati con MCV1 a 4 mesi di età. L'efficacia combinata del vaccino di MCV1 nei bambini di età inferiore a 9 mesi contro il morbillo era pari al 58% ($p <0,0001$). L'efficacia del vaccino da confronti tra studi per bambini di età inferiore ai 9 mesi vaccinati con MCV1 è stata pari al 51% ($p <0,0001$) e per quelli di 9 mesi e più dell'83% ($p <0,0001$). Nessuna differenza nel rischio di effetti indesiderati è stata osservata dopo la somministrazione di MCV1 nei neonati di età inferiore a 9 mesi e quelli di età pari o superiore a 9 mesi. Nel complesso, la qualità delle evidenze variava da moderata a molto bassa.

Questo studio è la prima revisione sistematica riguardante i benefici e i rischi derivanti dalla somministrazione di MCV1 a neonati di età inferiore a 9 mesi. In base ai risultati, la vaccinazione MCV1 in questa fascia di età è comunque immunogena meno che nei bambini di età pari o superiore a 9 mesi. Inoltre, non sono emerse prove che la somministrazione di MCV1 nei bambini di età inferiore a 9 mesi sia meno sicura rispetto ai bambini più grandi. La valutazione di molteplici risultati all'interno della rassegna, compresa la revisione degli effetti di somministrazione precoce di MCV1 sulla risposta a successiva vaccinazione contro MCV consente una visione globale panoramica dei benefici e dei rischi della somministrazione di MCV1 ai bambini di età inferiore ai 9 mesi. I motivi della ridotta immunogenicità della prima somministrazione di MCV1 includono la neutralizzazione del vaccino da parte degli anticorpi persistenti della madre e l'imaturità del sistema immunitario del bambino. Le analisi della proporzione di neonati che hanno avuto sieroconversione stratificati per presenza o assenza di anticorpi materni hanno dimostrato che la sieroconversione era significativamente meno frequente quando erano presenti anticorpi materni. L'età ottimale della somministrazione di MCV1 deve considerare il rischio di immunogenicità, che diminuisce con l'età del bambino alla vaccinazione e con il rischio di contrarre l'infezione prima della vaccinazione, che aumenta tanto più quando la vaccinazione viene ritardata. Tuttavia, se il programma vaccinale deve essere modificato sono necessarie azioni regolatorie per l'approvazione dell'MCV nei neonati con meno di 9 mesi, uso che al momento è considerato off-label. Pertanto, è necessaria una raccomandazione globale standard per la vaccinazione con MCV per i bambini con età inferiore a 9 mesi. I risultati preliminari di questa rassegna sono stati discussi durante la riunione del Gruppo di esperti OMS sull'immunizzazione a ottobre 2015. Sulla base dei nostri risultati, l'OMS successivamente ha formulato raccomandazioni per la prima dose di MCV da somministrare a partire dai 6 mesi nei seguenti casi: (1) durante un focolaio di morbillo come parte di interventi intensificati; (2) durante iniziative di immunizzazione aggiuntiva in contesti in cui il rischio di morbillo nei neonati è elevato (ad esempio, nei paesi endemici che hanno focolai regolari); (3) per le popolazioni sfollate e per i rifugiati le popolazioni nelle zone di conflitti; (4) per singoli bambini ad alto rischio di contrarre il virus del morbillo (ad es. contatto con pazienti con morbillo o ambienti con aumentato rischio di esposizione durante le epidemie, come gli asili nido); (5) per i bambini che viaggiano in paesi con focolai di morbillo in corso; e (6) per neonati noti per essere sieropositivi. I presenti risultati sottolineano l'importanza di somministrare dosi aggiuntive quando viene somministrato MCV1 a neonati di età inferiore a 9 mesi. A causa della ridotta immunogenicità ed efficacia di una singola dose somministrata a questa fascia di età, l'OMS raccomanda di somministrare due dosi aggiuntive secondo i programmi vaccinali nazionali.

In conclusione, i risultati della rassegna suggeriscono che somministrare MCV1 a bambini di età inferiore a 9 mesi induca una buona risposta immunitaria, conferisce protezione, ed è sicuro. Le raccomandazioni aggiornate dell'OMS sulla somministrazione di MCV a 6 mesi di età per neonati ad alto rischio di infezione da morbillo sono quindi un passo importante verso la

riduzione della mortalità e morbilità correlate al morbillo.

Parole chiave

Vaccini, morbillo, pediatria, efficacia, sicurezza, immunogenicità.

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

Riferimento bibliografico:

Laura M Nic Lochlainn, Brechje de Gier, Nicoline van der Maas, Peter M Strebel, Tracey Goodman, Rob S van Binnendijk, Hester E de Melker, Susan J M Hahné. Immunogenicity, effectiveness, and safety of measles vaccination in infants younger than 9 months: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2019, doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30395-0.

Rituximab nel trattamento della sclerosi multipla: risultati di uno studio multicentrico condotto in Italia e Svizzera

A cura della Dott.ssa Cristina Scavone

La sclerosi multipla (SM) è una malattia neurodegenerativa che colpisce il sistema nervoso centrale. Il rituximab (RTX), anticorpo monoclonale anti-CD20 commercializzato dal 1998, è attualmente approvato per il trattamento di tumori maligni a cellule B, artrite reumatoide e alcune vasculiti. Il farmaco provoca la lisi delle cellule B tramite un meccanismo di citotossicità cellulare complemento-dipendente e, solo in misura minore, per citotossicità cellulare mediata da anticorpo. Dopo il successo dello studio di fase II condotto in pazienti con SM recidivante-remittente (SMRR) e dello studio di fase II/III in pazienti con SM progressiva primaria (SMPP), l'azienda produttrice ha interrotto l'ulteriore sviluppo di RTX per la SM ed ha avviato lo sviluppo clinico per l'anticorpo anti-CD20 ocrelizumab per la medesima indicazione. Nonostante il RTX sia stato ampiamente utilizzato come terapia off-label in pazienti con SM, i dati relativi al suo utilizzo sono piuttosto limitati.

È stato condotto uno studio multicentrico al fine di valutare l'efficacia e la sicurezza di RTX nel trattamento di un'ampia popolazione di pazienti affetti da SM e curati presso 1 centro svizzero e 22 centri italiani.

Lo studio ha incluso pazienti con diagnosi di SM (criteri McDonald) che hanno iniziato il trattamento con RTX da gennaio 2009 a maggio 2019. I regimi di infusione di RTX sono stati classificati in base ai protocolli di induzione (2 infusioni da 375 mg/m² a distanza di 15 giorni; 2 infusioni da 1000 mg a distanza di 15 giorni; 4 infusioni da 375 mg/m² ogni settimana per 4 settimane) e mantenimento (infusioni da 1000 mg a 15 giorni di distanza; infusioni basate sulla monitoraggio citofluorimetrica della ricomparsa di cellule CD19+ o CD27+) applicati dai singoli centri partecipanti. I dati demografici e clinici sono stati raccolti al basale (data di inizio della terapia con RTX) e ogni 6 mesi. Lo studio ha valutato i seguenti outcome: tasso di ricaduta annualizzato (ARR), tempo alla prima recidiva (TTFR) e tempo di progressione, valutato tramite la scala Expanded Disability Status Scale (EDSS). L'outcome radiologico è stata la presenza di una nuova lesione T2 e/o lesioni T1-GD+ alla risonanza magnetica cerebrale eseguita a 1 anno dal basale. Una recidiva è stata definita come comparsa di nuovi sintomi o il peggioramento di sintomi già presenti per una durata di 24 ore, con o senza recupero, in assenza di febbre o infezioni. Le ricadute sono state valutate dall'inizio della terapia con RTX a 24 mesi, fino all'ultimo follow-up o alla data del cambio di trattamento/abbandono dello studio. La scala EDSS è stata valutata 6 mesi prima dell'inizio della terapia con RTX, al basale e ogni 6 mesi. La progressione della disabilità è stata definita come un aumento di almeno 1,5 punti nella scala EDSS se il valore al basale era 0, 1,0 punti se il punteggio al basale era compreso tra 0,5 e 5,0, o 0,5 punti se al basale $\geq 5,5$. Sono stati registrati tutti gli eventi avversi, con particolare attenzione alle reazioni correlate all'infusione (IRR); la gravità degli eventi avversi è stata classificata come lieve (grado 1), moderata (grado 2), severa (grado 3) o grave (grado 4 e 5).

Di 472 pazienti inclusi nello studio, 451 (95,6%) hanno completato il regime di induzione e 355 (78,7%) hanno avuto almeno una visita di follow-up. Tre pazienti hanno interrotto il trattamento durante la fase di induzione (in 2 casi per decisione dei pazienti e in un caso per comparsa di una IRR). Dei 355 pazienti che hanno iniziato la terapia con RTX e con almeno una visita di follow-up, 188 (53%) presentavano SMRR e 167 (47%) presentavano SM progressiva (43 con SMPP e 124 con SM progressiva secondaria - SMSP). Solo 37 pazienti (10,4%) erano naïve al trattamento, mentre i restanti 318 (89,6%) erano stati precedentemente trattati con le seguenti terapie: natalizumab (22,6%), fingolimod (23,3%), interferoni (13,8%), dimetilfumarato (9,1%) e altre terapie come mitoxantrone e azatioprina (10,4%). I motivi che sottendevano lo switch alla terapia con RTX erano principalmente: scarsa efficacia (55%), comparsa di eventi avversi (16,7%), positività al virus John Cunningham (JCV) (11,3%) in pazienti trattati con natalizumab. Il tempo mediano di follow-up è stato di 1,9 anni (0,5-8,8) e il tempo mediano tra le infusioni era 7,1 mesi (2,6-27,3); i pazienti hanno ricevuto una mediana di 2 (0-16) infusioni di RTX. Dopo un tempo mediano di 1,8 anni (0,5-8,8), 44 pazienti (12,4%) hanno effettuato uno switch ad un'altra terapia: 20 pazienti sono passati alla terapia con ocrelizumab, 4 al dimetilfumarato, 4 a mitoxantrone, 3 pazienti sono stati sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche, 2 a natalizumab e 2 a fingolimod, 9 a interferone beta-1, glatiramer acetato e metilprednisolone. Il 92% dei pazienti (n=417) ha seguito un regime di induzione basato su 2 infusioni da 375 mg /m² (n=25) o 1000 mg a 15 giorni di distanza (n=392), mentre solo 27 pazienti hanno ricevuto 4 infusioni settimanali da 375 mg/m². Dei 355 pazienti con follow-up, 221 (62,3%) hanno ricevuto un regime di mantenimento fisso, mentre 132 (37,2%) hanno ricevuto un'infusione basata sulla monitorizzazione citofluorimetrica. Sette pazienti (2%) hanno ricevuto una singola infusione da 1000 mg. Nei 2 anni e nell'anno precedente l'inizio della terapia con RTX, l'ARR era, rispettivamente, pari a 0,67 (Intervallo di Confidenza IC95%: 0,59-0,76) e 0,86 (IC 95%: 0,73-0,99) nel gruppo SMRR, 0,25 (IC 95%: 0,20-0,32) e 0,34 (IC 95%: 0,25-0,45) nel gruppo SMSP e 0,12 (IC al 95%: 0,06-0,20) e 0,12 (IC 95%: 0,04-0,25) nel gruppo SMPP. Nei 2 anni successivi l'inizio della terapia con RTX, tali valori sono diminuiti a 0,09 (IC95%: 0,07-0,13; p<0,0001) nel gruppo SMRR, 0,06 (IC95%: 0,04-0,10; p<0,0001) nel gruppo SMSP e 0,07 nel gruppo SMPP (IC95%: 0,03-0,13; p=0,45). Un maggior numero di recidive nell'anno precedente la prima somministrazione di RTX (HR=1,37 (IC95%: 1,08-1,74), p=0,011) è risultato associato a un TTFR più breve e ad un ARR più elevato (RR= 1,45 (IC95%: 1,03-2,14), p=0,025); al contempo, un regime di induzione da 375 mg/m² quattro volte a settimana per un mese o due volte a distanza di 15 giorni è risultato associato a un TTFR più breve (HR=2,31 (IC95%: 0,91-5,84, p=0,076). L'ARR si è ridotto nei primi 3 (0,18; IC95%: 0,11-0,20) e 6 mesi (0,11; IC95%: 0,06-0,20) dopo l'inizio della terapia con RTX, rimanendo basso fino a 2 anni. Il punteggio EDSS basale mediano era pari a 3,0 (0,0-8,5) in pazienti con SMRR, 6,0 (2,0-8,5) in pazienti con SMSP e 5,5 (1,5-7,5) in pazienti con SMPP. Il tempo mediano alla progressione per i 291 pazienti con almeno 1 anno di valutazione EDSS era 1,6 (0,3-8,8) anni. Tre anni dopo l'inizio della terapia con RTX, la percentuale di pazienti con progressione EDSS confermata era del 14,6% nel gruppo SMRR, 24,7% nel gruppo SMSP e 41,5% nel gruppo SMPP. Nell'analisi univariata, gli unici fattori associati ad un aumentato rischio di progressione EDSS sono risultati l'essere naïve al trattamento (HR = 2,01 (IC 95%: 1,05- 3,85), p=0,036) e le forme SMPP e SMSP (HR=3,69 (IC95%: 1,97-6,94), p<0,0001 e HR=2,03 (IC95%: 1,14-3,62), p=0,017). Nell'analisi multivariata è stato confermato un aumentato rischio di progressione EDSS per SMPP e SMSP rispetto a SMRR (HR = 3,28 (IC95%: 1,68-6,40), p=0,0005 e HR=2,09 IC95%: 1,17-3,74), p=0,013). Tra i 365 pazienti con risonanza magnetica cerebrale al basale, 213 presentavano lesioni T2 e /o lesioni T1-GD+; di tali pazienti, 171 hanno effettuato una nuova risonanza magnetica 12 mesi dopo l'inizio della terapia con RTX. Di questi, 27 presentavano nuove lesioni T2 e/o T1-GD+; 7 pazienti presentavano nuove lesioni GD+ e 23 una nuova lesione T2. Dodici mesi dopo l'inizio del trattamento con RTX, sono state, inoltre, riscontrate nuove lesioni T2 in 6 pazienti (3 con SMRR, 2 con SMSP e 1 con SMPP) senza lesioni attive al basale. Dei 414 pazienti che hanno completato il regime di induzione, 98 (23,7%) hanno manifestato almeno una IRR (79 durante la prima infusione e 19 durante le successive). Di questi pazienti, 3 hanno manifestato una IRR grave (2 casi di ipotensione e 1 caso di reazione allergica), mentre i restanti hanno presentato IRR di intensità lieve o moderata. Tra i 317 pazienti con un follow-up di almeno 6 mesi, 146 (46,1%) hanno manifestato almeno un evento avverso di grado lieve, 14 (4,4%) almeno un

evento avverso di grado moderato e un paziente ha manifestato un evento grave. Gli eventi avversi più comunemente riportati sono state le infezioni, soprattutto respiratorie e del tratto genito-urinario. Solo 8 pazienti hanno sospeso il trattamento con RTX per comparsa di eventi avversi; vi è stato, infine, un caso di decesso correlato a neoplasia mediastinica.

In accordo ai risultati del presente studio, il RTX ha dimostrato di essere efficace e sicuro nel trattamento della SM in un'ampia popolazione caucasica. Nel corso del trattamento, la cui durata mediana è stata pari a 1,9 anni, il tasso di recidiva annualizzato è diminuito significativamente in pazienti con SMRR.

I risultati del presente studio sono in linea con quelli di uno studio di fase II che ha dimostrato una riduzione dell'ARR fra pazienti trattati con RTX rispetto al gruppo placebo. L'ARR è diminuito progressivamente durante il primo e secondo trimestre di terapia per poi stabilizzarsi. Anche questo dato è coerente con i risultati di uno studio di fase II, che ha dimostrato una riduzione significativa dell'ARR 24 settimane dopo l'inizio della terapia con RTX rispetto al placebo (0,37 vs 0,84, $p=0,04$). Infine, per quel che concerne il profilo di tollerabilità, gli eventi avversi osservati durante il trattamento con RTX erano attesi e relativi a casi di IRR e infezioni. Il presente studio si caratterizza comunque per una serie di limiti: il designo retrospettivo, l'assenza di un gruppo di controllo, la conduzione di un'indagine di risonanza magnetica solo in una percentuale limitata di pazienti e, in ultimo, il limitato numero di pazienti che hanno ricevuto uno specifico regime di induzione o mantenimento. Pur riconoscendo i limiti metodologici del presente studio, i risultati ottenuti rappresentano una ulteriore conferma a supporto del buon profilo rischio/beneficio di RTX in pazienti con SM.

Riferimento bibliografico: Zecca C, Bovis F, Novi G, Capobianco M, Lanzillo R, Frau J, Repice AM, Hakiki B, Realmuto S, Bonavita S, Curti E, Brambilla L, Mataluni G, Cavalla P, Di Sapio A, Signoriello E, Barone S, Maniscalco GT, Maietta I, Maraffi I, Boffa G, Malucchi S, Nozzolillo A, Coghe G, Mechi C, Salemi G, Gallo A, Sacco R, Cellerino M, Malentacchi M, De Angelis M, Loreface L, Magnani E, Prestipino E, Sperli F, Brescia Morra V, Fenu G, Barilaro A, Abbadessa G, Signori A, Granella F, Amato MP, Uccelli A, Gobbi C, Sormani MP. Treatment of multiple sclerosis with rituximab: A multicentric Italian-Swiss experience. *Mult Scler.* 2019 Oct 1:1352458519872889.

Parole chiave: rituximab, sclerosi multipla, recidivante-remittente, progressiva primaria, progressiva secondaria, reale pratica clinica

Conflitti di interesse: gli autori dichiarano conflitti di interesse.

Valutazione di ranibizumab e aflibercept nel trattamento dell'edema maculare diabetico nella pratica clinica quotidiana

A cura del Prof. Giuseppe Nocentini

L'edema maculare diabetico (DME) è una delle cause principali della diminuzione della vista nella popolazione in età lavorativa nei Paesi sviluppati. In passato il trattamento della DME è consistito nella fotocoagulazione della macula, nel trattamento con triamcinolone intravitreale e nella vitrectomia della pars plana. A partire dal 2011, l'utilizzo dell'anticorpo anti-VEGF (vascular endothelial growth factor) ranibizumab (specifico per l'isoforma VEGF-A) ha migliorato l'outcome relativamente alla visione e ha determinato una diminuzione del liquido maculare. L'EMA nel 2014 ha approvato per la stessa indicazione aflibercept, una proteina di fusione che funziona da recettore "decoy" e inibisce le due isoforme del VEGF e del PlGF (placenta growth factor, un altro membro della famiglia del VEGF). Uno studio di comparazione tra ranibizumab e aflibercept (DRCRnet) ha dimostrato una superiorità ad un anno ma non a due anni dall'inizio del trattamento di aflibercept nei pazienti con una BCVA (best-corrected visual acuity) alla baseline di 20/50 o inferiore. D'altra parte, è noto che la pratica clinica non sempre conferma i risultati degli studi clinici.

Obiettivo di questo studio è stato quello di valutare efficacia e sicurezza di ranibizumab e

aflibercept nel mondo reale nel trattamento dell'edema maculare diabetico.

Gli autori hanno effettuato uno studio retrospettivo-osservazionale su un solo centro ospedaliero della durata di 12 mesi. I pazienti inclusi nello studio sono stati maschi e femmine di età superiore ai 18 anni con diagnosi di DME confermata sia clinicamente che con OCT (tomografia ottica computerizzata). Questi pazienti sono stati trattati per almeno 1 anno, con il trattamento iniziato tra giugno 2014 e giugno 2016. Il tipo di trattamento è stato scelto dal medico curante per ciascun paziente.

Sono stati esclusi dallo studio i pazienti trattati nei 3 mesi precedenti con ranibizumab, bevacizumab o aflibercept e nei 6 mesi precedenti con triamcinolone o desametasone. Sono stati anche esclusi i pazienti con retinopatia vascolare diversa da quella diabetica, un alto livello di miopia (>6D), corioretinite o altre malattie del fondo dell'occhio associate a modifiche morfologiche o funzionali.

Endpoint primario è stato valutare l'efficacia dei trattamenti, cioè la modifica del BCVA. Endpoint secondari sono stati: 1) comparare ranibizumab con aflibercept relativamente agli effetti anatomici e funzionali; 2) valutare la risposta al trattamento dopo la dose di carico; 3) correlare i risultati del punto 2 con quelli alla fine dello studio; 4) valutare la risposta al trattamento in relazione al controllo sistemico della glicemia; 5) valutare la risposta al trattamento rispetto alla BCVA alla baseline.

Ai pazienti è stato diagnosticato un DME attraverso i normali esami strumentali inclusa una SD-OCT (spectral domain optical coherence tomography). Ogni paziente è stato trattato con una dose di carico di 3 iniezioni intra-vitreali di farmaco ed è stato seguito secondo un regime PRN (*pro re nata*, cioè al bisogno). I criteri per decidere il ritrattamento si sono basati sulle valutazioni BCVA e OCT. In particolare, è stato deciso di ritrattare il paziente se mostrava una diminuzione del BCVA, un aumento dello spessore maculare centrale (CMT) o una persistenza/aumento del fluido intra-retinico.

Sono stati arruolati nello studio 213 occhi di 141 pazienti. Centoventidue occhi sono stati trattati con ranibizumab e 91 con aflibercept. Nessuna differenza tra i due gruppi è stata osservata relativamente ad età, sesso, lateralità e tipo di diabete mellito. Centoquattro pazienti erano non-naïve, 37 nel gruppo trattato con ranibizumab (31% dei pazienti di questo gruppo) e 67 nel gruppo trattato con aflibercept (71% dei pazienti di questo gruppo) ($P < 0,001$). Il BCVA medio alla baseline è risultato uguale a 0,55 ($\pm 0,35$) logMAR nel gruppo ranibizumab e 0,48 ($\pm 0,29$) logMAR nel gruppo aflibercept. Il CMT medio alla baseline è risultato uguale a 483 (± 142) μm nel gruppo ranibizumab e 419 (± 104) μm nel gruppo aflibercept ($P < 0,001$). Infine, il volume maculare centrale (CMV) medio alla baseline è risultato uguale a 10,73 ($\pm 2,21$) mm^2 nel gruppo ranibizumab e 9,63 ($\pm 1,35$) mm^2 nel gruppo aflibercept ($P < 0,001$).

Relativamente agli effetti globali del trattamento, l'emoglobina glicosilata HbA1c è rimasta sostanzialmente invariata durante lo studio (7,88% alla baseline, 7,80% al quarto mese e 7,79% alla fine dello studio). Al contrario, BCVA, CMT e CMV sono diminuiti, anche se gli autori non riportano se la diminuzione è risultata significativa o no. In particolare, il valore medio della BCVA è passato da 0,52 logMAR alla baseline a 0,40 logMAR alla visita del quarto mese e finale, il valore medio del CMT è passato da 456 μm alla baseline a 374/372 μm alla visita del quarto mese e finale, rispettivamente, e il valore medio della CMV è passato da 10,26 mm^2 alla baseline a 9,40/9,49 mm^2 alla visita del quarto mese e finale, rispettivamente. Un test di regressione lineare univariata ha dimostrato che un gran numero di variabili influenzano la BCVA finale. Le variabili sono l'età ($P < 0,001$), il sesso ($P < 0,001$), un precedente trattamento con bevacizumab ($P < 0,001$), ranibizumab ($P = 0,002$), desametasone ($P = 0,031$), una precedente fotocoagulazione panretinica ($P < 0,001$), un precedente intervento di cataratta ($P < 0,001$) e una precedente vitrectomia della pars piana ($P = 0,011$). La più importante variabile è la BCVA alla visita di baseline ($P < 0,001$). Quando la correlazione è stata effettuata dopo aggiustamento con la BCVA della visita di baseline è stato dimostrato che solo 3 variabili influenzano la BCVA finale, determinando una minore risposta: il sesso ($P < 0,01$), un precedente trattamento con bevacizumab ($P = 0,001$) e una precedente fotocoagulazione panretinica ($P < 0,041$). In particolare, gli ultimi 2 gruppi hanno una minor risposta al trattamento dal momento che in questi gruppi sono inclusi i pazienti con DME cronica.

È stata anche effettuata una comparazione tra i pazienti naïve e non-naïve. Il gruppo naïve ha mostrato una BCVA media alla baseline uguale a 0,45 logMAR, mentre il gruppo non-naïve ha mostrato una BCVA media alla baseline uguale a 0,58 logMAR. Al termine dello studio, il

gruppo naïve ha mostrato una BCVA media uguale a 0,27 logMAR, mentre il gruppo non-naïve ha mostrato una BCVA media uguale a 0,54 logMAR. Il gruppo naïve ha mostrato una CMT media alla baseline uguale a 481 µm, mentre il gruppo non-naïve ha mostrato una CMT media alla baseline uguale a 430 µm. Al termine dello studio, il gruppo naïve ha mostrato una CMT media uguale a 363 µm, mentre il gruppo non-naïve ha mostrato una CMT media uguale a 382 µm.

Per quanto riguarda la comparazione tra i pazienti trattati con ranibizumab con quelli trattati con aflibercept, il gruppo ranibizumab ha mostrato una BCVA media alla visita del quarto mese uguale a 0,41 (±0,34) logMAR, e il gruppo aflibercept ha mostrato una BCVA media alla visita del quarto mese uguale a 0,41 (±0,27) logMAR. Al termine dello studio, il gruppo ranibizumab ha mostrato una BCVA media uguale a 0,40 (±0,35) logMAR, e il gruppo aflibercept ha mostrato una BCVA media uguale a 0,40 (±0,29) logMAR. Il gruppo ranibizumab ha mostrato una CMT media alla visita del quarto mese uguale a 389 (±101) µm, mentre il gruppo aflibercept ha mostrato una CMT media alla visita del quarto mese uguale a 355 (±96) µm. Al termine dello studio, il gruppo ranibizumab ha mostrato una CMT media uguale a 377 (±117) µm, mentre il gruppo aflibercept ha mostrato una CMT media uguale a 366 (±105) µm. Dunque, il gruppo ranibizumab ha mostrato una diminuzione media del CMT di 106 µm e il gruppo aflibercept ha mostrato una diminuzione media del CMT di 54 µm.

È stata effettuata anche un'altra valutazione. I pazienti con una BCVA alla baseline uguale o superiore a 0,4 logMAR sono stati inseriti nel gruppo con una BCVA cattiva (0,69 di media) e quelli con una BCVA alla baseline inferiore a 0,4 logMAR (0,24 di media) sono stati inseriti nel gruppo con una BCVA buona. I pazienti con una BCVA cattiva sono passati, dopo 4 mesi, ad una BCVA media di 0,52 logMAR e quelli con una BCVA cattiva sono passati ad una BCVA media di 0,21 logMAR. Valori molto simili sono stati osservati alla fine dello studio.

Un limite dello studio è che la percentuale di occhi naïve nel gruppo trattato con ranibizumab (70%) è di molto superiore alla percentuale di occhi naïve nel gruppo trattato con aflibercept (26%) ed è stato dimostrato che pazienti con una DME cronica trattata precedentemente hanno una risposta inferiore ai naïve. Inoltre, le informazioni derivate da studi nel mondo reale sono meno generalizzabili rispetto a quelle ottenibili dagli studi clinici perché condizionati da numerosi fattori confondenti.

Il motivo per il quale le femmine hanno mostrato una minor risposta al trattamento rispetto ai maschi è ignoto. Molto probabilmente il dato è dovuto al caso dal momento che nessun altro studio ha osservato questa differenza. Infine, il miglioramento osservato in questo studio è inferiore a quello dimostrato dai trials clinici, ma è comparabile ad altri studi effettuati nel mondo reale.

In conclusione, non ci sono differenze nell'efficacia tra ranibizumab e aflibercept nel trattamento dell'edema maculare diabetico nel mondo reale. D'altra parte lo studio conferma che una prognosi migliore è determinata dalla BCVA all'inizio del trattamento e dal fatto che il trattamento con uno di questi farmaci sia il primo trattamento effettuato.

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

Parole chiave: ranibizumab, aflibercept, edema maculare diabetico

Riferimenti bibliografici

Plaza-Ramos P. et al. Evaluation of ranibizumab and aflibercept for the treatment of diabetic macular edema in daily clinical practice. PLoS ONE 14(10): e0223793. Doi: 10.1371/journal.pone.0223793

Ustekinumab nel trattamento della psoriasi a placche da moderata a grave: otto anni di esperienza nella reale pratica clinica

A cura della Dott.ssa Concetta Rafaniello

La psoriasi è una malattia infiammatoria cronica e autoimmune della cute, con una prevalenza mondiale del 2-3%. La disponibilità di terapie biologiche come gli inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNF) e delle interleuchine (IL) 12/23 e IL-17 hanno rivoluzionato la gestione della

psoriasi da moderata a grave. Tuttavia, molti pazienti rimangono ancora non trattati, non rispondono al trattamento o manifestano tossicità farmaco-correlata. Per i pazienti con psoriasi da moderata a grave, è altamente auspicabile una continua somministrazione di trattamenti sicuri ed efficaci, per ottenere un controllo adeguato a lungo termine della malattia.

Ustekinumab è un anticorpo monoclonale, il cui bersaglio molecolare è rappresentato dalla sub-unità P40 comune alle citochine IL-12 e IL-23.

Il profilo di efficacia e sicurezza di ustekinumab è stato valutato negli studi clinici PHOENIX-1, PHOENIX-2 e ACCEPT. In tali studi, l'efficacia massima è stata osservata alla ventiquattresima settimana circa, con tassi di risposta stabili fino alla quarantesima settimana. Nello studio PHOENIX-1, la risposta clinica è rimasta stabile per la maggior parte dei pazienti fino a 3. Inoltre, un'alta percentuale della popolazione ha mantenuto la risposta PASI-75, nei follow-up quinquennali. Recentemente, in un ospedale della Coruña (Spagna), è stata valutata l'efficacia della terapia a lungo termine con ustekinumab nella reale pratica clinica per un periodo di 8 anni, in 61 pazienti affetti da psoriasi a placche di tipo da moderata a grave. Tutti i pazienti hanno raggiunto una risposta PASI-90 entro 96 mesi e nessun paziente ha sospeso il trattamento a causa di eventi avversi. Tuttavia, questo studio è stato condotto su un campione di popolazione numericamente basso e non ha valutato la persistenza al trattamento.

La persistenza al trattamento può essere considerata un indicatore affidabile dell'efficacia e della tollerabilità complessiva della terapia farmacologica negli studi osservazionali. La persistenza al trattamento con ustekinumab per la terapia della psoriasi a placche da moderata a grave cronica è stata valutata in due grandi registri: PSOLAR e DERMBIO. Inoltre, le recenti meta-analisi indicano che ustekinumab offre tassi più elevati di persistenza al trattamento rispetto ad altri farmaci biologici.

E' indubbio che i risultati ottenuti dagli studi clinici sono differenti rispetto a quelli che vengono fuori da studi naturalistici, peraltro condotti in contesti di reale pratica clinica e tale concetto vale anche per il trattamento farmacologico della psoriasi. Inoltre, ad oggi, le evidenze relative sia all'efficacia che alla persistenza al trattamento a lungo termine relativi all'impiego di ustekinumab nella pratica clinica sono ancora limitate.

Pertanto, nel presente studio, è stata valutata l'efficacia e la persistenza a lungo termine di ustekinumab nel trattamento della psoriasi a placche cronica da moderata a grave, per un periodo di otto anni nel contesto della reale pratica clinica.

In tale studio longitudinale retrospettivo, sono stati esaminati i dati di pazienti affetti da psoriasi a placche cronica da moderata a severa, in trattamento con almeno una dose di ustekinumab reparto di Dermatologia dell'Università di Tor Vergata di Roma, nel periodo compreso tra gennaio 2010 - giugno 2018. Ustekinumab è stato somministrato in regime standard di dosaggio (45 mg per i pazienti di peso corporeo ≤ 100 kg e 90 mg in pazienti > 100 kg alle settimane 0, 4 e successivamente ogni 12 settimane) a pazienti con psoriasi da moderata a grave (*Psoriasis Area and Severity Index* - PASI > 10) che non avevano risposto o risultati intolleranti ad almeno due trattamenti precedenti convenzionali, compresa la terapia sistemica (es. metotressato, ciclosporina, acitretina) o fototerapia (es. ultravioletto B, psoralene più ultravioletto A), come raccomandato dalle linee guida italiane. Dallo studio sono stati esclusi pazienti affetti da altre malattie autoimmuni/infiammatorie (morbo di Crohn, colite ulcerosa, artrite reumatoide, spondilite anchilosante), quelli trattati con un farmaco biologico per meno di 4 settimane o che avevano ricevuto un trattamento sistemico o fototerapia in combinazione con terapie biologiche entro 4 settimane dalla prima visita. Inoltre, sono stati esclusi pazienti con psoriasi guttata, eritrodermica o pustolosa.

I dati demografici e anamnestici, le comorbidità e il punteggio PASI al momento dell'inclusione nello studio sono stati registrati all'interno di uno specifico database. Lo studio è stato approvato dal Comitato etico e tutti i pazienti hanno firmato il consenso informato scritto.

La persistenza al trattamento (tasso di ritenzione) è stata calcolata retrospettivamente come periodo di tempo compreso dall'inizio del trattamento con ustekinumab fino all'interruzione definitiva dello stesso. L'efficacia clinica è stata valutata utilizzando l'indice di gravità PASI-75-90-100 (a 75, 90, riduzione del 100% del punteggio PASI) nei seguenti mesi: 1, 3, 7, 12, 19, 24, 36, 48, 60, 72, 84 e 96. Per tutti i pazienti, la risposta PASI e il tasso di ritenzione sono stati calcolati fino a 8 anni, mentre nei sottogruppi (femminile vs. maschile, pazienti naïve vs. pazienti con precedente terapia biologica, HLA*06:02-positivo vs. HLA-C*06:02-negativo,

BMI 30 Kg/M² vs. BMI 30 kg/M², e età 65 vs. età 65 anni), l'analisi è stata limitata a 5 anni, a causa del minor numero di pazienti che hanno raggiunto 5 anni o più di trattamento in questa "istantanea" della pratica clinica reale. I pazienti sono stati genotipizzati. Il DNA genomico è stato isolato da campioni di sangue utilizzando i kit DNeasy per sangue e tessuti (Qiagen, Inc., Hilden, Germania). I pazienti sono stati tipizzati per locus HLA-C tramite PCR seguita da ibridazione con oligonucleotidi sequenza-specifici (LAB®Type, One Lambda Inc., Canoga Park, CA, USA).

I dati sono stati presentati come media \pm deviazione standard (DS) per le variabili continue e numero e percentuale per quelle categoriche. Le curve di distribuzione della persistenza al trattamento sono state calcolate con il metodo Kaplan-Meier e confrontate con il Log Rank test. È stata condotta un'analisi multivariata con modelli di regressione logistica al fine di valutare l'associazione tra variabili dipendenti (ad es. C*06:02, BMI > 30 Kg/M², peso corporeo, BMI, genere, comorbidità, biologico naïve/precedente) e il raggiungimento del PASI 75, 90 e 100 a 1, 3, 7, 12, 19, 24, 36, 48 e 60 mesi, presentati come *odds ratio* (OR) con relativi intervalli di confidenza (CI) 95%.

I dati di efficacia sono stati analizzati utilizzando il metodo *Last Observation Carried Forward* (LOCF), secondo cui per i pazienti che non completano l'osservazione si considera l'ultimo valore disponibile. Il $P < 0.05$ è stato considerato statisticamente significativo. Tutte le analisi sono state effettuate utilizzando il software STATA 11.2 (Statacorp LP Inc., College Station, TX, U.S.A.).

Sono stati arruolati nello studio un totale di 378 pazienti (52,4 \pm 14,2 anni), di cui 147 femmine e 231 maschi, con una durata media della malattia di 23,5 \pm 12,4 anni e una PASI media di 16,5 \pm 9,1. Su 378 pazienti iniziali, 319 (84,4%), 240 (63,5%), 179 (47,4%), 133 (35,2%), 94 (24,9%), 64 (16,9%), 43 (11,4%) e 19 (5%) hanno raggiunto, rispettivamente, 1 anno, 2 anni, 4 anni e 6 anni di trattamento.

Dei 258 (68,3%) pazienti genotipizzati per la presenza dell'allele HLA-C*06:02, 125 pazienti (48,4%) erano HLA-C*06:02-positivi (HLA-C*06:02-POS) e 133 (51,6%) HLA-C*06:02-negativi. Più della metà dei pazienti (52,1%) era naïve al trattamento biologico. I pazienti presentavano diverse comorbidità, in particolare ipertensione (27,2%), obesità (23,5%) e dislipidemia (13,8%). 15 pazienti al basale presentavano infezione da virus dell'epatite B, in assenza di replicazione virale (HBcAb +, HBsAg-, HBV-DNA negativo); questi pazienti hanno iniziato il trattamento sotto stretto monitoraggio di HBsAg e HBV-DNA (ogni tre mesi). Due pazienti con infezione cronica attiva da HBV (HBsAg +, HBcAb +, HBV DNA positivo), sono stati trattati con farmaci antiretrovirali fino ad azzeramento della replicazione virale, prima di iniziare la terapia con ustekinumab e, durante la terapia, è stato monitorato costantemente l'HBV-DNA. In 3 pazienti, è stata riportata una precedente infezione da epatite C, in assenza di replicazione virale. In questi pazienti, il trattamento è stato iniziato con uno stretto monitoraggio dell'HCV-RNA. Inoltre, lo studio ha incluso anche due pazienti affetti da sindrome di Down.

Il trattamento con ustekinumab ha ridotto in 1 anno il punteggio medio PASI da 16,5 a 2,9. Dopo un anno di trattamento, circa l'80% dei pazienti presentava un valore PASI < 3; dopo 8 anni di trattamento tale valore si è osservato nel 94,7% dei pazienti. Inoltre, al primo anno, il 79,7% dei pazienti ha raggiunto il PASI 75, il 67,3% PASI 90 e il 47,8% remissione completa (PASI 100). PASI75/PASI90/PASI100 sono state raggiunte rispettivamente nel 76,4%, 58,2% e 41,8% dei pazienti al terzo anno e nel 75,0%, 59,9% e 44,7% dei pazienti al quinto anno. I punteggi PASI hanno continuato a migliorare fino all'ottavo anno, con PASI 75, PASI 90 e PASI 100 ottenuta rispettivamente dal 76,2%, 61,9% e 57,1% dei pazienti. Sono state successivamente identificate popolazioni specifiche che hanno mostrato una migliore risposta PASI. Tali popolazioni includevano il genere femminile (risposta PASI 100 nel 58% delle femmine vs. 41,3% dei maschi al primo anno e 55,1% delle femmine vs. 38,6% dei maschi al quinto anno), pazienti HLA-C*06:02- positivo (risposta PASI 100 nel 52,6% dei pazienti HLA-C*06:02-positivo vs. 30,4% HLAC* 06:02-negativo al primo anno e 44,6% dei pazienti HLA-C*06:02-positivo vs. 31,4% nei pazienti HLAC* 06:02-negativo al quinto anno) e pazienti non obesi (risposta PASI 100 nel 31,7% dei pazienti obesi vs. 52,9% nei pazienti non obesi al primo anno e 34,5% nei pazienti obesi vs. nel 47,6% dei pazienti non obesi al quinto anno). Inoltre, i pazienti naïve (risposta PASI 100 nel 55,7% di pazienti naïve vs. 40,1% di pazienti con precedente trattamento biologico al primo anno) e di età inferiore a 65 anni (risposta PASI 100 in 41,3% maschi vs. 58% femmine al primo anno) hanno mostrato una migliore risposta

PASI nei primi 2 anni di trattamento. Per determinare i fattori predittivi della risposta PASI è stata applicata la regressione logistica multivariata. Sono state considerate le seguenti variabili demografiche e clinico-anamnestiche: genere, età del paziente, età alla diagnosi, durata della malattia, numero di comorbidità, numero di precedenti farmaci biologici utilizzati, peso, altezza, indice di massa corporea (IMC), indice PASI al basale, presenza dell'allele HLA-C*06:02. Da tale analisi è emerso che a 2-3 anni di trattamento, l'assenza di obesità, il genere femminile e la positività dell'allele HLA-C*06:02 sono variabili predittive di una migliore risposta PASI.

In tutta la coorte in esame, il tasso di ritenzione è stato dell'81% dopo 2 anni, del 65% dopo 5 anni e del 59% dopo 8 anni, con un tasso di ritenzione medio di 5,4 anni (95% IC 5,1-5,8 anni). In particolare, i pazienti con allele HLA-C*06:02 e di sesso femminile hanno mostrato un miglioramento del tasso ritenzione maggiore rispetto all'HLA-CC*06:02-negativi e ai pazienti maschi. Il tasso medio di ritenzione è stato di 3,7 anni (95% IC: 3,3-4,1) in pazienti HLA-C*06:02-positivi vs. 3,3 anni (95% IC: 2,9-3,6) in pazienti HLA-C*06:02-negativi ($p=0,005$). Dopo 5 anni, il tasso di ritenzione è stato del 71% nei pazienti HLA-C*06:02-positivi vs. 51% nei pazienti HLA-C*06:02-negativi. Il genere femminile ha mostrato un miglioramento del tasso di ritenzione di 3,7 anni (95% IC: 3,3-4,1) rispetto a 3,3 anni (95% IC: 2,9-3,6) dei pazienti maschi, senza raggiungere però la significatività statistica ($p=0,06$). Dopo 5 anni, il tasso di ritenzione è stato del 72% nelle pazienti di genere femminile vs. 60% nei pazienti di genere maschile. Altri sottogruppi come pazienti non obesi, i pazienti naïve per la terapia biologica e i pazienti di età < ai 65 anni hanno mostrato un lieve miglioramento della persistenza al trattamento rispetto ai pazienti obesi (3,5 vs. 3,2 anni), a quelli con pregressa esposizione ad un farmaco biologico (3,4 vs. 3 anni) e a pazienti di età > 65 anni (3,5 vs. 3,2 anni).

La valutazione della sicurezza e della tollerabilità di ustekinumab, durante l'intera durata dello studio ha evidenziato che il farmaco è stato generalmente ben tollerato, sia a breve che a lungo termine, senza evidenza di tossicità cumulativa o tossicità d'organo.

Gli eventi avversi riportati sono stati di grado moderato e rappresentati principalmente da faringite e astenia, insorti in meno del 10% dei pazienti dopo la prima somministrazione del farmaco. Questi eventi si sono risolti spontaneamente dopo circa due giorni e non hanno richiesto un trattamento farmacologico. Non sono state osservate alterazioni significative dei test clinici di laboratorio e né dei parametri vitali. I pazienti con comorbidità non hanno mostrato un peggioramento della patologia di base; in particolare non sono stati registrati casi di riattivazione dell'epatite B e C e di tubercolosi. 110 pazienti (29,1%) hanno abbandonato lo studio; il principale motivo di abbandono è stata la perdita di efficacia del farmaco ($N=39$; 10,3%) e l'inefficacia primaria ($N=20$; 5,3%). Sono stati registrati 3 decessi, dovuti a disturbi cardiologici e/o respiratori in pazienti con una storia di grave scompenso cardiorespiratorio.

Lo studio ha dimostrato l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di ustekinumab nel trattamento della psoriasi cronica a placche a da moderata a grave in una coorte di pazienti adulti, osservata retrospettivamente per un periodo di tempo di 8 anni. L'efficacia del trattamento è risultata superiore rispetto agli studi pre-marketing. La persistenza al trattamento è risultata paragonabile a quella osservata nei registri PSOLAR e DERMBIO. La migliore risposta al farmaco è stata ottenuta in pazienti non obesi (BMI 30) mentre un rapido raggiungimento e mantenimento della risposta PASI 90 e PASI 100 è stata riportata in pazienti di genere femminile, in pazienti giovani e in pazienti con malattia lieve (basso indice PASI iniziale). Infine, l'importante ruolo svolto dall'allele HLA-C*06:02 nella previsione della risposta al trattamento, sia a breve che a lungo termine, è stato confermato in una vasta coorte di pazienti. Questo suggerisce che il genotipo HLA-C*06 correla con una particolare forma di psoriasi la cui insorgenza è fortemente dipendente dalle vie di trasduzione del segnale mediate dall'IL-12/-23 che contribuiscono all'amplificazione e al mantenimento dei meccanismi patogenetici sottostanti, e quindi più sensibile al blocco selettivo di tale processo indotto dall'ustekinumab.

Parole chiave: psoriasi, farmaci biologici, ustekinumab, HLA-C*06, persistenza al farmaco, PASI

Conflitto d'interessi: nessun conflitto d'interessi dichiarato

Riferimenti bibliografici: Galluzzo M, D'Adamio S, Silvaggio D, Lombardo P, Massaro A, Egan CG, Bianchi L, Talamonti M. Ustekinumab treatment for moderate-to-severe plaque psoriasis: eight-year real-life experience. *Expert Opin Biol Ther.* 2019 Oct 30:1-10.

Efficacia della lavanda nel trattamento dei disturbi d'ansia

A cura della Prof.ssa Lara Testai

L'ansia è un disordine psichiatrico estremamente diffuso nel mondo, attualmente il 15% della popolazione ne soffre, colpendo le donne circa il doppio degli uomini.

I principali approcci farmacologici vedono l'impiego di benzodiazepine, inibitori selettivi della ricaptazione di serotonina e inibitori non selettivi della ricaptazione di serotonina e noradrenalina, che tuttavia, provocando tra gli effetti indesiderati sedazione, sono associati con una ridotta compliance e rendono difficile vivere la quotidianità.

In questo contesto la ricerca preclinica suggerisce che la lavanda possa avere interessanti effetti benefici, infatti tradizionalmente sono impiegate varie preparazioni a base di estratto di lavanda. La lavanda è una pianta della famiglia delle Lamiaceae di cui vengono comunemente utilizzate diverse specie, tra cui *angustifolia*, *latifolia* e svariati ibridi ottenuti dall'incrocio tra di esse. Sebbene queste specie siano diverse dal punto di vista botanico, hanno una simile composizione di metaboliti secondari; si ritiene infatti che il linalil acetato ed il linalolo, costituenti l'olio essenziale, siano responsabili dell'attività farmacologica. Solitamente i preparati a base di lavanda sono somministrati per via topica, per os e per inalazione dell'olio essenziale, a questo riguardo una formulazione standardizzata è disponibile in Germania con il nome di Silexan®, in cui l'olio essenziale è dispensato in capsule.

Esperimenti in vivo suggeriscono che, almeno in parte, l'olio essenziale di lavanda svolga effetti ansiolitici attraverso l'antagonismo dei recettori NMDA e l'inibizione del trasportatore della serotonina.

Gli autori di questo lavoro, secondo le linee guida PRISMA, hanno preso in esame gli studi clinici randomizzati (RCT) e gli studi non randomizzati (NRS), pubblicati fino a novembre 2018, che valutavano l'efficacia della lavanda somministrata in diverse formulazioni per il trattamento dell'ansia e dei disturbi ad essa correlati, utilizzando scale validate. In particolare è stata eseguita una sintesi quantitativa ed una qualitativa. Pertanto, 65 RCT e 25 NRS sono stati inseriti nella sintesi qualitativa, 37 RCT nella sintesi quantitativa. Comunque nell'insieme i lavori disponibili appaiono di basso livello e con un alto rischio di bias; in più l'eterogeneità nelle tipologie di formulazioni e nelle scale di valutazione sono risultate elevate e ciò ha obbligato gli autori a eseguire 7 meta-analisi separate per rendere i dati da analizzare più omogenei tra loro.

Nell'insieme la sintesi qualitativa rivela significativi effetti a favore dell'efficacia della lavanda per il trattamento dell'ansia. Infatti 54 dei 65 RCT riportano risultati in favore dell'uso della lavanda per l'ansia, mostrando un miglioramento rispetto al baseline. Analogamente 17 dei 25 NRS riportano effetti positivi associati all'uso di lavanda all'interno del gruppo di intervento e comparando il gruppo di intervento con il controllo.

D'altra parte l'analisi quantitativa mostra che l'inalazione di lavanda riduce significativamente i livelli di ansia misurata secondo le scale validate utilizzate. L'inalazione di lavanda non influenza significativamente i parametri pressori.

Nell'insieme le preparazioni a base di lavanda sono risultate capaci di ridurre in modo significativo i sintomi dell'ansia, sia nelle formulazioni somministrate per via orale, che in quelle dove la somministrazione era per via inalatoria. Più difficile da interpretare i risultati di quegli studi in cui l'olio essenziale di lavanda era somministrato attraverso massaggio, in questo caso ulteriori studi sono richiesti.

In conclusione, la somministrazione delle preparazioni a base di lavanda, che risulta associata a modesti effetti avversi riconducibili ad emicrania, disturbi gastro-intestinali e palpitazioni, contribuisce positivamente al trattamento dell'ansia; tuttavia appare assolutamente necessario rafforzare tale risultato con maggiori e più rigorosi studi clinici.

Parole chiave: Lavanda, disturbo d'ansia, olio essenziale.

Autori: Donelli D, Antonelli M, Bellinazzi C, Gensini GF, Firenzuoli F. Effects of lavender on anxiety: A systematic review and meta-analysis. *Phytomedicine*. 2019 Sep 26;65:153099. doi: 10.1016/j.phymed.2019.153099.

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)
Coordinatori	Prof.ssa Annalisa Capuano (II Università di Napoli) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott. Emiliano Cappello (Azienda Ospedaliera e Università di Pisa) Prof. Domenico Motola (Università di Bologna) Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia) Dott.ssa Concetta Rafaniello (Università della Campania) Dott.ssa Cristina Scavone (Università della Campania) Dott.ssa Lara Testai (Università di Pisa) Dott. Marco Tuccori (Azienda Ospedaliera e Università di Pisa)

[Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF](#)

[Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"](#)



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@sigr.it; sif.farmacologia@sigr.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 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 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 con oggetto: CANCELLA.
