



Newsletter numero 274 del 15.04.2020

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

- Tempistica della terapia ad alta efficacia per la sclerosi multipla: studio osservazionale di coorte retrospettivo
- Metotressato VS agenti biologici nel trattamento di pazienti pediatrici affetti da psoriasi severa
- Sicurezza ed efficacia di rituximab nel trattamento del disturbo dello spettro della neuromielite ottica (studio RIN-1): un studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo
- Efficacia e tollerabilità di brivaracetam nei pazienti con disabilità intellettiva ed epilessia
- Effectiveness e costi del mepolizumab nei pazienti con asma severa

Tempistica della terapia ad alta efficacia per la sclerosi multipla: studio osservazionale di coorte retrospettivo

A cura di Dott.ssa Concetta Rafaniello

La sclerosi multipla (SM) è una malattia autoimmune a decorso cronico con una più elevata incidenza nella fascia di popolazione che va dai 20 ai 40 anni di età. La SM è la seconda causa, dopo i traumi, di disabilità neurologica. La gestione della SM nella forma recidivante-remittente (SMRR) prevede, dal punto di vista farmacologico, un approccio a step; ovvero, inizialmente la terapia prevede l'uso di farmaci immunomodulanti a basso rischio e caratterizzati da un'efficacia moderata, successivamente, in caso di recidive frequenti e intensa attività della patologia rilevabile alla risonanza magnetica, si raccomanda l'utilizzo di farmaci più efficaci e caratterizzati da un profilo di tollerabilità più complesso. A tal riguardo, rituximab, ocrelizumab, mitoxantrone, alemtuzumab e natalizumab sono farmaci che insieme si definiscono "terapia ad elevata efficacia" e che sono in grado di ridurre i tassi di recidiva rispetto a quelli di prima linea (interferone-beta e glatiramer acetato). Tuttavia, rimane ancora da chiarire se l'inizio precoce della terapia farmacologica ad alta efficacia sia correlato anche ad una riduzione del peggioramento della disabilità a lungo termine. Ad una valutazione in tal senso, a fronte del fatto che trial con tale obiettivo non sono stati condotti per la complessità logistica, economica e per questioni etiche, si potrebbe approcciare mediante dati longitudinali ed osservazionali di elevata qualità sfruttando l'eterogeneità dei diversi protocolli di studio in termini di approvazione e disponibilità dei diversi farmaci e delle caratteristiche delle diverse coorti di pazienti.

Su tali basi il presente studio è stato sviluppato al fine di poter valutare l'impatto sulla disabilità a lungo termine della terapia ad elevata efficacia iniziata entro 2 anni vs 4-6 anni dall'insorgenza della malattia.

A tale scopo, il presente studio, osservazionale e retrospettivo, ha raccolto i dati demografici e clinici dei pazienti inseriti nel registro internazionale Sclerosi Multipla (MSBase) e in quello svedese. Nello specifico, il registro MSBase, raccoglie i dati clinici, inseriti prospetticamente (è data anche la possibilità dell'inserimento retrospettivo) dal 2004, provenienti da più di 30 paesi, rappresentando tutti i continenti tranne l'antartico. Il presente studio ha estratto i dati fino al 17 aprile del 2017, ottenendo un dataset di record provenienti da 119 centri da 35 paesi. Il registro svedese è stato implementato nel 2001, anche in questo caso i dati sono inseriti in maniera prospettica e retrospettiva. La partecipazione al registro svedese è, tuttavia, volontaria e per tale motivo copre circa l'80% della popolazione con SM, garantendo, tuttavia, un'elevata qualità dei dati inseriti sia in termini di trattamento farmacologico che di attività della malattia. I dati del registro svedese sono stati estratti fino al mese di settembre 2019. I criteri di inclusione sono stati: diagnosi di MSRR, età ≥ 18 anni alla diagnosi, almeno 6 mesi consecutivi di trattamento con terapia ad alta efficacia, minimo 6 anni di follow-up dall'inizio dei sintomi, almeno 6 mesi di follow-up dall'inizio del trattamento con farmaci ad alta efficacia e la disponibilità di un minimo set di informazioni al basale (data di nascita, sesso, centro di riferimento, data dell'inizio della malattia, data della diagnosi clinica di SM, date delle recidive, almeno un punteggio di disabilità registrato entro 2 anni dall'esordio della malattia e almeno un punteggio di disabilità — non correlato a una recidiva — registrato più di 6 anni dall'insorgenza della malattia). Per le analisi il cui endpoint è stata la progressione confermata della disabilità, erano necessari due o più punteggi di disabilità registrati a distanza di almeno 6 mesi dopo l'inizio della terapia ad alta efficacia, di cui uno o più non erano associati ad una recidiva. I pazienti eleggibili sono stati stratificati in due categorie a seconda dell'inizio precoce o tardivo della terapia ad alta efficacia (rituximab, ocrelizumab, mitoxantrone, alemtuzumab e natalizumab). In particolare, il gruppo ad inizio precoce è stato così definito quando il trattamento farmacologico ad alta efficacia cominciava a due anni dall'inizio della malattia. Il trattamento ad alta efficacia cominciato dopo 4-6 anni dall'inizio della malattia ha definito, invece, il secondo gruppo di pazienti. Il trattamento precedente con farmaci modificanti la malattia (DMT) non ha costituito un motivo di esclusione. Dallo studio, invece, sono stati esclusi pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche. I farmaci ad alta efficacia oggetti del presente studio sono stati somministrati secondo i diversi protocolli disponibili. In particolare, rituximab è stato somministrato per via parenterale a dose singola o

doppia (dopo due settimane) di 0,5-1,0 g, seguita da una o due dosi di 0,5-1,0g ad intervalli di 6-12 mesi. Ocrelizumab è stato somministrato per via parenterale alla dose di 600mg ogni 24 settimane. Mitoxantrone è stato somministrato per via parenterale alla dose di 12mg/m² di superficie corporea ogni 3 mesi. Alemtuzumab, sempre per via parenterale, è stato somministrato alla dose giornaliera di 12-24mg per 5 giorni consecutivi (I ciclo), poi, sempre con la stessa dose, per 3 giorni consecutivi. Infine, natalizumab, somministrato per via parenterale, è stato somministrato alla dose di 300mg ogni 4 settimane. La durata dell'effetto del trattamento è stata ipotizzata come la durata minima stimata dell'efficacia biologica: 6 mesi per rituximab, ocrelizumab e mitoxantrone; 5 anni per alemtuzumab; e 2 mesi per natalizumab. L'endpoint primario dello studio è stato la disabilità, misurata attraverso la scala (Expanded Disability Status Scale - EDSS) durante i 6-10 anni dall'inizio della malattia. L'EDSS è uno strumento ampiamente accettato negli studi clinici per valutare l'effetto di trattamenti sulla progressione della malattia. Il punteggio EDSS totale viene determinato da due fattori: la capacità di deambulazione e i punteggi relativi ad otto sistemi funzionali. A ciascun sistema funzionale viene dato un punteggio di crescente gravità (da 1 a 5) con un incremento di 0,5. Un'ulteriore misura dell'endpoint primario è stata la conferma degli eventi di progressione della disabilità, definita come un aumento del punteggio EDSS di un punto (1,5 punti se il punteggio EDSS al basale era pari a 0, 0,5 punti se il punteggio EDSS al basale era > 5,5) confermato da punteggi EDSS uguali o più elevati dopo 6 mesi. L'endpoint secondario dello studio è stato il rischio di interruzione della terapia. Al fine di ridurre bias da indicazione, sono stati selezionati i pazienti da includere in ciascuna analisi abbinando la loro tendenza a cominciare precocemente la terapia ad alta efficacia (rispetto ad un inizio tardivo), a seconda delle loro variabili demografiche e cliniche nei primi 2 anni di malattia, che è stato considerato quale periodo di riferimento. In un modello di regressione logistica multivariata sono state valutate le seguenti variabili: età all'inizio della malattia, sesso, numero di recidive nei 12 mesi prima dell'inizio della terapia DMT (oppure durante il secondo anno dopo l'inizio della malattia), tempo intercorso tra l'insorgenza del primo sintomo e la diagnosi clinicamente confermata di SM, punteggio EDSS mediano durante i due anni. I pazienti sono stati appaiati sulla base del propensity score più vicino (nearest-neighbour) senza replacement (ovvero un paziente del gruppo con terapia iniziata tardi non poteva essere utilizzato più di una volta come match per pazienti dell'altro gruppo). Per assicurare un buon appaiamento è stato utilizzato un calibro, ovvero la massima differenza consentita tra due partecipanti, pari a 0,1 e un appaiamento delle variabili secondo un rapporto 1:5. Il confronto delle variabili al basale tra gruppi è stato fatto utilizzando la differenza media standardizzata, dove la differenza di meno di 0,20 è stata considerata accettabile. Tutte le analisi sono state pesate considerando il rapporto di appaiamento delle variabili. L'effetto della terapia ad alta efficacia precoce o tardiva rispetto al punteggio EDSS è stato modellato mediante un'analisi lineare ad effetti misti. Le covariate proporzioni del tempo su qualsiasi DMT e durata della malattia sono state modellate come effetti fissi. In relazione all'interdipendenza delle misure ripetute da ogni paziente nel modello di analisi il paziente è stato incluso come intercetta casuale; in relazione alla natura dei dati appaiati, il modello di analisi ha incluso la coppia di osservazioni appaiate come intercetta casuale. Inoltre, i punteggi EDSS corrispondenti ad ogni singolo anno sono stati confrontati usando un modello di regressione lineare, correggendo per la proporzione di tempo alla terapia DMT considerata come covariata. Inoltre, è stata effettuata un'analisi secondaria del rischio (hazard) cumulativo di eventi di progressione della disabilità confermata mediante i modelli dei rischi proporzionali di Andersen-Gill utilizzando tre diversi riferimenti al basale: tempo di insorgenza della malattia; tempo di inizio della prima terapia DMT; 6 anni dall'insorgenza della malattia. Come fattore predittivo indipendente è stato considerato il tempo cumulativo alla terapia DMT. La probabilità di interruzione del trattamento farmacologico ad alta efficacia è stata calcolata utilizzando la regressione di Cox, considerando al basale il tempo della prima terapia ad alta efficacia. Sono state infine condotte delle ulteriori analisi modificando i tempi alla terapia ad alta efficacia: in tal caso è stato confrontato un periodo compreso tra 0-2 anni dall'insorgenza della malattia, rispetto ad 2-4 anni, utilizzando lo stesso dataset. Sono stati identificati 6149 pazienti con SMRR trattati con farmaci ad elevata efficacia. Di questi, 308 del registro MSBase e 236 di quello svedese sono risultati eleggibili in base ai criteri di inclusione ed esclusione dello studio. In particolare, 131 pazienti (43%) dei 308 del registro MSBase avevano ricevuto terapia ad alta efficacia entro i 2 anni dall'inizio della malattia (gruppo precoce) contro i 177 (57%) che invece erano stati trattati dopo 4-6 anni (gruppo tardivo).

Relativamente ai pazienti del registro svedese, 146 (63%) dei 236 pazienti sono stati definiti precoci rispetto alla terapia con farmaci ad elevata efficacia, rispetto ai 90 (38%) che al contrario hanno ricevuto tale trattamento più tardi, ovvero dopo 4-6 anni dall'esordio della malattia. Per l'analisi primaria, 213 pazienti del gruppo precoce sono stati appaiati con 253 del gruppo tardivo. Il tempo mediano di follow-up è stato di 7,8 anni. I due gruppi appaiati sono risultati ben bilanciati in base alle caratteristiche considerate al basale. I pazienti del gruppo precoce hanno cominciato la prima immunoterapia 218 giorni dall'insorgenza della malattia rispetto ai 415 giorni del gruppo di confronto. Il numero mediano dei punteggi EDSS registrati per paziente è risultato di 5. Considerando i pazienti che avevano cominciato la terapia ad alta efficacia precocemente, il punteggio EDSS è risultato più basso rispetto al gruppo di confronto. La differenza media corretta dei punteggi EDSS tra i due gruppi di confronto è risultata di -0,98 punti (Intervallo di Confidenza - IC95% -1,51 - -0,45; $p < 0,0001$) con un cambiamento minimo nel corso del periodo di follow-up. Nell'analisi di sensibilità, la proporzione del tempo a qualsiasi immunoterapia non è risultata un fattore predittivo di disabilità. Nell'analisi in cui il modello è stato corretto per paese e per specifico farmaco ad alta efficacia, il tempo intercorso tra l'insorgenza della malattia e la terapia non è sostanzialmente cambiato. Confrontando la disabilità per singolo anno, la differenza in termini di punteggio EDSS tra gruppi si è confermata più elevata di 0,5 punti per ogni anno. Al sesto anno, il punteggio mediano EDSS è risultato di 2,2 (Deviazione Standard - DS 1,6) nel gruppo trattato precocemente rispetto a 2,9 (DS 1,8) in quello in cui la terapia ad alta efficacia è avvenuta più tardi rispetto all'insorgenza della malattia. Tale differenza è rimasta invariata fino al decimo anno. Il punteggio medio EDSS è risultato più basso nel gruppo di soggetti trattati precocemente con farmaci ad elevata efficacia di 0,75 punti (IC 95% 0,44 - 1,05; β corretto -0,93, IC 95% -0,60 - -1,25; $p < 0,0001$) dal nono al decimo anno. Nell'analisi secondaria del rischio cumulativo di progressione della disabilità, è emerso che pazienti trattati precocemente avevano un rischio più basso di progressione confermata di disabilità rispetto al gruppo di confronto. Inoltre, il rischio di progressione di disabilità è rimasto più basso nel gruppo precoce anche dal sesto anno in poi, dove per entrambi i gruppi la terapia ad alta efficacia era cominciata (hazard ratio - HR 0,38, IC 95% 0,17-0,81; $p = 0,013$). I pazienti hanno mostrato una simile probabilità di interrompere il trattamento a prescindere dal tempo di inizio (HR 0,80, IC 95% 0,63 - 1,03). A seguito dell'interruzione della terapia ad alta efficacia, 70 (33%) dei 213 pazienti del gruppo trattato precocemente è passato ad un altro farmaco (sempre del gruppo di quelli definiti ad alta efficacia) rispetto a 39 (16%) del gruppo di confronto.

Il presente studio ha evidenziato che la tempistica della terapia ad alta efficacia per il trattamento della sclerosi multipla recidivante-remittente è un fattore critico per l'impatto sulla disabilità neurologica a lungo termine. Sulla base dei risultati ottenuti gli autori suggeriscono di considerare, dunque, l'immunoterapia come prima scelta terapeutica in pazienti con malattia recidivante e remittente. Ovviamente, sono necessari ulteriori studi per identificare con maggiore precisione ed accuratezza quali pazienti otterrebbero un maggiore beneficio da queste terapie.

Riferimento bibliografico: He A, Merkel B, Brown JWL, Zhovits Ryerson L, Kister I, Malpas CB, Sharmin S, Horakova D, Kubala Havrdova E, Spelman T, Izquierdo G, Eichau S, Trojano M, Lugaresi A, Hupperts R, Sola P, Ferraro D, Lycke J, Grand'Maison F, Prat A, Girard M, Duquette P, Laroche C, Svenningsson A, Petersen T, Grammond P, Granella F, Van Pesch V, Bergamaschi R, McGuigan C, Coles A, Hillert J, Piehl F, Butzkueven H, Kalincik T; MSBase study group. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *Lancet Neurol.* 2020 Apr;19(4):307-316. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30067-3.

Conflitto di interesse: alcuni autori dichiarano di avere conflitti di interesse.

Parole chiave: Sclerosi multipla recidivante remittente, terapia farmacologica ad alta efficacia rituximab, ocrelizumab, mitoxantrone, alemtuzumab e natalizumab.

Metotressato VS agenti biologici nel trattamento di pazienti pediatriche affetti da psoriasi severa*A cura della Dott.ssa Barbara Stelitano*

La psoriasi è una patologia cutanea infiammatoria cronica che colpisce circa l'1,37% dei bambini, affetti principalmente da psoriasi a placche. La psoriasi pediatrica, spesso visibile e spiacevole, influisce negativamente sulla qualità della vita e necessita di un trattamento efficace. Sebbene la maggior parte dei pazienti pediatriche presenti una psoriasi di grado lieve, trattabile con farmaci per uso topico, circa il 20% dei bambini presenta una patologia di grado moderato-severo, che richiede fototerapia o trattamento sistemico. A livello internazionale, il metotressato rappresenta il farmaco sistemico di prima scelta e meno costoso. L'efficacia e la tollerabilità del metotressato nel trattamento di pazienti pediatriche affetti da psoriasi a placche sono state confermate in due piccoli studi prospettici. Inoltre, diversi studi randomizzati controllati con placebo hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza nel trattamento della psoriasi a placche pediatrica di diverse target therapy, incluse quelle con inibitori del fattore di necrosi tumorale (etanercept e adalimumab) e con inibitori di IL - 12/23 (ustekinumab). Pertanto, l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha approvato il trattamento della psoriasi a placche di pazienti pediatriche con età compresa tra i 6 e i 17 anni di etanercept nel 2008, di adalimumab in pazienti con età superiore ai 4 anni nel 2015 ed ustekinumab nel trattamento di adolescenti con età superiore ai 12 anni nel 2015. Negli Stati Uniti, etanercept e adalimumab sono stati utilizzati in off-label per più di dieci anni fino all'approvazione da parte della Food And Drug Administration (FDA) di etanercept nei bambini tra i 4 e i 17 anni nel 2015 e di ustekinumab negli adolescenti con età superiore ai 12 anni nel 2017. Nonostante il comune utilizzo di tali farmaci in pazienti pediatriche, solo metotressato e adalimumab sono stati comparati in studi testa a testa e prospetticamente.

Gli esperti del Psoriasis Investigator Group of the Pediatric Dermatology Research Alliance e dell'European Working Group on Pediatric Psoriasis hanno condotto uno studio retrospettivo su pazienti pediatriche al fine di valutare l'efficacia nella riduzione della severità della psoriasi a placche pediatrica e l'utilizzo di metotressato e farmaci biologici nella reale pratica clinica.

Lo studio multicentrico e retrospettivo è stato condotto presso 20 centri pediatriche distribuiti tra Canada, Stati Uniti ed Europa. Nello studio sono stati inclusi tutti i pazienti pediatriche (almeno 3 mesi prima del compimento del 18° anno d'età) tra il primo dicembre 1990 e il 16 settembre 2014 affetti da psoriasi a placche di grado da moderato a severo, in trattamento con metotressato o con un biologico, come trattamento unico o sequenziale (ma non contemporaneo) e che hanno registrato almeno un set di dati "Minimal Core". Lo studio è stato approvato dal Comitato di Revisione Istituzionale dei singoli centri, che ha provveduto al ritiro del consenso informato dei pazienti. Il set di dati "Minimal Core" include informazioni sul paziente o sulle caratteristiche del trattamento, durata netta del trattamento, punteggio di severità della psoriasi e motivo di sospensione del farmaco. Il primo paziente è stato esaminato il primo settembre 2014 e l'ultimo il 31 luglio 2015, con blocco finale dei dati il 14 dicembre 2015, mentre l'analisi dei dati è stata condotta dal 14 dicembre 2015 al 1 settembre 2016. La severità della psoriasi è stata valutata durante il trattamento della psoriasi attraverso la valutazione dell'indice PASI (Psoriasis Area and Severity Index), presente nella cartella clinica, compreso in un range tra 0 a 72 (alti punteggi indicano psoriasi severa) e/o la scala PGA (Physician Global Assessment), valutati all'inizio del trattamento e ad ogni visita di follow up, effettuate rispettivamente entro 2, 4 o 8 mesi dopo l'inizio del trattamento. Gli sperimentatori locali hanno registrato i valori di PGA secondo sei punteggi: 0 - evidente, 1 - minimo, 2 - lieve, 3 - moderato, 4 - severa e 5 molto severa. Se il punteggio di PGA non era disponibile, il PGA è stato assegnato da un esaminatore centrale solo in presenza di una descrizione clinica dettagliata di psoriasi estesa o severa di psoriasi (< 5% dei pazienti). In meno del 10% dei casi i dati di severità non erano disponibili. Inoltre, è stata definita la persistenza farmacologica come l'intervallo di tempo in cui i pazienti hanno assunto il farmaco prima della comparsa di un evento che ne ha determinato l'interruzione. In particolare, sono stati definiti e analizzati separatamente tre eventi: sospensione in generale, sospensione dovuta a mancata efficacia (per valutazione del medico o del paziente) e sospensione dovuta a eventi avversi (AdverseEvent - AE).

Per ogni paziente è stato analizzato il primo episodio di trattamento con metotressato e/o biologico. I pazienti sono stati inclusi nell'analisi PASI/PGI e di persistenza farmacologica fino a quando 1) sono stati persi al follow - up, 2) hanno raggiunto la maggiore età, 3) hanno sospeso il farmaco per un evento diverso da quello di interesse (mancata aderenza al trattamento e raggiungimento della dose cumulativa massima o della durata del trattamento) o 4) era ancora in trattamento al momento del blocco finale dei dati. Gli obiettivi sono stati valutati come percentuale dei pazienti trattati con metotressato o agente biologico che hanno raggiunto 1) un valore di PGA da evidente a minima (PGA 0/1) al sesto mese dopo l'inizio del trattamento, 2) il 75% o un notevole miglioramento di PASI (PASI 75) al sesto mese, 3) PGA 0/1 e effetti sulla PGA media nel corso dei sei mesi e 4) PASI75 (e effetto sulla PASI media) nel corso dei sei mesi. Gli obiettivi secondari includevano una persistenza farmacologica di uno, tre o cinque anni per metotressato o agenti biologici e confronto tra i due gruppi di persistenza farmacologica in generale e persistenza farmacologica correlata a sospensione da inefficacia. Le variabili continue sono state espresse come valori medi (SD), mentre le variabili categoriche sono state espresse come numeri e percentuali. I dati di severità della psoriasi (PGA e PASI) sono stati presentati come medie (SDs) e come numeri (percentuali) di pazienti che hanno raggiunto PGA 0/1 e PASI75. Dove possibile, i dati sono stati confrontati con il t test, con il test di chi quadro e/o con il test esatto di Fisher. Le risposte PASI e PGA sono state analizzate attraverso modelli di programmazione lineare mista e il raggiungimento di PGA0/1 e PASI75 con modelli di equazioni di stima generalizzata. La persistenza farmacologica è stata valutata tramite il confronto delle curve di persistenza di Kaplan - Meier. I risultati sono stati aggiustati per la presenza di fattori confondenti.

Dei 446 pazienti pediatrici dell'intero registro, 284 hanno ricevuto metotressato e/o agenti biologici. Tra questi, 27 pazienti sono stati esclusi dallo studio a causa dell'uso concomitante di metotressato e agenti biologici, mentre 23 sono stati esclusi a causa dell'assenza dei punteggi di PGA e PASI. In totale, 210 bambini hanno utilizzato un singolo agente per il trattamento della psoriasi a placche (metotressato = 163; farmaci biologici = 47), mentre 24 bambini sono stati trattati sequenzialmente con metotressato e biologici o viceversa. Dei 234 bambini trattati con metotressato e/o biologici, 103 erano maschi (44%) e 131 erano femmine (56%). I farmaci biologici più frequentemente prescritti sono stati etanercept (n=52, 73,2%) e adalimumab (n = 14; 19,7%). Solo ad un paziente (1,4%) è stato somministrato infliximab e 4 (5,6%) hanno ricevuto ustekinumab. Dato l'esiguo numero di pazienti trattati con ustekinumab, i dati dell'intera corte "biologica" non sono stati stratificati in base all'agente biologico in uso. I pazienti trattati con metotressato avevano un età media inferiore all'inizio del trattamento rispetto ai pazienti in trattamento con farmaci biologici (11,6 [3,7] vs 13,3 [2,9] anni) e presentavano un intervallo di tempo minore tra l'età di diagnosi e l'inizio della terapia sistemica (3,1 vs 4,1 anni). Non sono state evidenziate differenze di genere e indice di massa corporea medio e percentile tra i pazienti in trattamento con metotressato e biologici. Tra i bambini in trattamento con biologici, il 52,1% provenivano dal Nord America (n = 37) e il 47,9% provenivano dall'Europa (n = 34). Il rapporto tra di utilizzo di metotressato e biologici nel Nord America e in Europa era paragonabile (Nord America, 3,1:1 vs Europa, 2,1:1). In base agli episodi di utilizzo del farmaco (contando i pazienti con uso sequenziale di metotressato e farmaco biologico come due singoli episodi), il metotressato ha rappresentato la terapia sistemica di prima linea per la psoriasi nel 95,7% dei pazienti trattati con metotressato (n = 179), mentre il trattamento con biologici ha rappresentato il trattamento di prima linea nel 64,8% (n = 46) dei pazienti trattati con biologici. Ventiquattro bambini (10,2%) hanno usato sia metotressato che biologici, 23 dei quali (95,8%) è passato da metotressato a biologici. Tutti i bambini sono stati inclusi nel confronto della psoriasi severa mentre ricevevano un trattamento. Per coloro che hanno usato una terapia a singolo agente con metotressato (n = 163), il dosaggio iniziale medio (SD) era 0,28 (0,14) mg/kg a settimana e la dose media massima era di 0,36 (0,15) mg/kg a settimana. Per i pazienti che sono stati trattati sequenzialmente con metotressato o viceversa (n = 24), il dosaggi medio iniziale era di 0,24 (0,10) mg/kg a settimana e la dose media massima era 0,29 (0,11) mg/kg a settimana. Nonostante il numero esiguo, c'è stata una rappresentazione disproporzionale di bambini obesi tra coloro che sono passati da metotressato a biologico (5 su 12 pazienti; 41,7%). Più del 90% dell'uso dei biologici si è verificato dopo l'approvazione da parte di EMA di etanercept e la pubblicazione di uno studio pediatrico cruciale a gennaio 2007 (il farmaco era commercializzato

negli Stati Uniti dal 2004) e durante l'ultimo quarto del periodo di studio (da dicembre 2008 a settembre 2014).

Senza correzione per fattori confondenti, al sesto mese, PASI75 è stata raggiunta in 12 su 30 pazienti trattati con metotressato (40%) e in 20 su 28 pazienti (71,4%) trattati con farmaci biologici ($P = 0,02$). Inoltre, il raggiungimento di PGA 0/1 è stato tendenzialmente più alto con l'uso di farmaci biologici (18 dei 37 pazienti, 48,6%) rispetto al metotressato (41 su 115 pazienti, 35,6%) ma non è risultato statisticamente significativo ($P = 0,15$). Anche dopo la correzione per eventuali fattori confondenti (severità della psoriasi al basale, follow-up, sesso, età all'inizio del trattamento e durata della patologia), il raggiungimento di PGA 0/1 e di PASI75 dal basale fino al sesto mese è avvenuto con maggiore frequenza con i biologici rispetto metotressato (PGA 0/1: odds ratio [OR], 2,00; Intervallo di Confidenza IC95%, 0,98-4,00; $P = 0,06$; PASI75: OR, 4,56; IC95%, 2,02-10,27; $P < 0,001$). La riduzione media dei punteggi di PGA e PASI con i biologici paragonati al metotressato è stata inoltre maggiore durante i sei mesi di trattamento (effetto PGA, -0,31; IC95%, -0,56 a -0,06; $P = 0,02$; effetto PGA, -3,13; IC95%, -4,33 a -1,94; $P < 0,001$). Questi dati suggeriscono una maggiore riduzione della severità della psoriasi con biologici si è manifestata entro i sei mesi dopo l'inizio del trattamento. Al blocco dei dati, 66 dei 187 pazienti (35,3%) ha sospeso il trattamento con metotressato, principalmente per mancata efficacia farmacologica ($n = 36$; 19,3%), per comparsa di eventi avversi ($n = 22$; 11,8%) e non aderenza al trattamento riportata dal paziente o dalla sua famiglia ($n = 7$; 3,7%). Sedici su 71 pazienti (22,5%) hanno sospeso il trattamento con farmaci biologici prevalentemente a causa dell'inefficacia del trattamento ($n = 11$, 15,5%) o per insorgenza di reazioni avverse ($n = 4$; 5,6%). Inoltre, per la persistenza farmacologica, sono stati inclusi 265 episodi (metotressato $n = 187$; biologici $n = 71$). Il 77,5% dei pazienti ha continuato a ricevere metotressato dopo un anno, il 50,3% dopo 3 anni e il 35,9% dopo 5 anni. La persistenza mediana complessiva correlata alla sospensione per inefficacia era di 73,6 mesi (IC95%, 32,19-115,04). La persistenza farmacologica complessiva per i biologici era di 83,4% dopo un anno, 64,3% dopo 3 anni e del 57,1% dopo 5 anni. Non è stato possibile stimare un periodo mediano di persistenza farmacologica per gli agenti biologici perché più del 50% dei pazienti era ancora in trattamento alla fine dello studio. Dopo correzione per fattori confondenti, gli agenti biologici presentavano una più lunga persistenza farmacologica rispetto al metotressato (HR, 2,23; IC95%, 1,21-4,10; $P = 0,01$). La persistenza farmacologica correlata all'inefficacia corretta per fattori confondenti era paragonabile nei due gruppi (HR, 1,64; IC95%, 0,80-3,36; $P = 0,18$), mentre la sospensione dovuta all'insorgenza di eventi avversi è stata più frequentemente riportata con il metotressato rispetto ai biologici (HR, 4,67; IC95%, 1,08- 20,26; $P = 0,04$). Complessivamente, 22 dei 187 pazienti in trattamento con metotressato e 4 su 71 pazienti in trattamento con biologici ha sospeso il trattamento a causa di un evento avverso specifico e non grave, potenzialmente farmacocorrelato. Tra i bambini trattati con metotressato, gli eventi avversi più frequenti erano alterazione dei livelli degli enzimi epatici ($n = 5$), nausea ($n = 5$), astenia ($n = 4$) e infezioni ($n = 4$). Nei bambini che hanno sospeso un biologico, gli eventi avversi riportati erano fastidio addominale ($n = 1$), vomito ($n = 1$), astenia ($n = 1$) e infezioni del tratto respiratorio superiore ($n = 1$).

I risultati del presente studio supportano la maggiore efficacia dei farmaci biologici nella riduzione della severità della psoriasi e una migliore persistenza farmacologica rispetto al metotressato nella reale pratica clinica. Inoltre, i farmaci biologici sembrano essere associati ad un migliore profilo di sicurezza nei pazienti pediatrici. Tuttavia, il trattamento con biologici è più costoso rispetto al metotressato, che ha ancora una posizione importante nel trattamento della psoriasi pediatrica. Pertanto, sarà fondamentale condurre ulteriori studi comparativi prospettici nella reale pratica clinica, che andranno a completare i dati provenienti dagli studi clinici randomizzati.

Riferimento bibliografico: Bronckers IMGJ, Paller AS, West DP, Lara-Corrales I, Tollefson MM, Tom WL, Hogeling M, Belazarian L, Zachariae C, Mahé E, Siegfried E, Blume-Peytavi U, Szalai Z, Vleugels RA, Holland K, Murphy R, Puig L, Cordoro KM, Lambert J, Alexopoulos A, Mrowietz U, Kievit W, Seyger MMB; Psoriasis Investigator Group, the Pediatric Dermatology Research Alliance, and the European Working Group on Pediatric Psoriasis. A Comparison of Psoriasis Severity in Pediatric Patients Treated With Methotrexate vs Biologic Agents. *JAMA Dermatol.* 2020 Feb 5.

Conflitto di interesse: I seguenti autori hanno dichiarato di avere conflitto di interesse: Paller AS, West DP, Lara-Corrales I, Tom WL, Hogeling M, Zachariae C, Mahé E, Siegfried E, Blume-Peytavi U, Szalai Z, Vleugels RA, Holland K, Murphy R, Puig L, Cordero KM, Lambert J, Mrowietz U e Seyger MMB.

Parole chiave: Psoriasi, Pazienti pediatrici, metotressato, farmaci biologici, etanercept, adalimumab, ustekinumab, studio retrospettivo.

Sicurezza ed efficacia di rituximab nel trattamento del disturbo dello spettro della neuromielite ottica (studio RIN-1): un studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo

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

Il disturbo dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD) è una patologia autoimmune a carattere recidivante-remittente che colpisce le guaine mieliniche del nervo ottico e dei nervi del midollo spinale. Il NMOSD è stato per molto tempo considerato una variante clinica della sclerosi multipla (SM). Tuttavia, la scoperta di auto-anticorpi diretti contro l'acquaporina-4 (AQP4) in pazienti con NMOSD, e non presenti nella SM, ha portato al riconoscimento di NMOSD come entità patologica a sé stante. La positività agli anticorpi anti-AQP4 è considerata ad oggi un marker diagnostico fondamentale per il NMOSD. Anche riguardo la farmacoterapia, NMOSD e SM presentano importanti differenze. Molti farmaci utilizzati nella RM (interferone-beta, fingolimod, natalizumab) risultano inefficaci nel NMOSD, per il quale le terapie farmacologiche sono state per lungo tempo limitate. A questo riguardo, vi sono novità importanti con lo sviluppo di anticorpi monoclonali quali eculizumab (attivo contro la proteina del complemento C5), satralizumab (mirato contro il recettore dell'interleuchina-6) e inebilizumab (mirato verso l'antigene CD19 dei linfociti B). Un altro importante strumento terapeutico nei confronti del NMOSD sembra essere il rituximab, anticorpo monoclonale mirato verso l'antigene CD20 dei linfociti B, già in uso off-label da diversi anni nel NMOSD. Il rituximab è stato inizialmente sviluppato per il trattamento delle neoplasie dei linfociti B, e successivamente è stato riconosciuto essere efficace contro patologie autoimmuni come l'artrite reumatoide, la granulomatosi con poliangite e la poliangite microscopica. Le prime indicazioni di un suo possibile utilizzo nel NMOSD risalgono al 2005, con la pubblicazione di uno studio pilota open-label nel quale rituximab risultò efficace nella prevenzione delle recidive nei pazienti con NMOSD. Da allora l'uso off-label di rituximab è stato riportato in studi retrospettivi e studi clinici open-label. Sulla base di questi risultati, le linee guida del 2010 della European Federation of Neurological Societies propongono il rituximab nel trattamento di mantenimento di prima linea del NMOSD. Inoltre, i risultati di una meta-analisi hanno suggerito che rituximab ha un effetto favorevole nei pazienti con NMOSD. Tuttavia, l'efficacia clinica di rituximab nella NMOSD non è stata ancora dimostrata in modo conclusivo da studi randomizzati controllati con placebo.

Presentiamo qui uno studio clinico di fase II/III multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, per valutare l'efficacia e la sicurezza dell'utilizzo di rituximab nel trattamento del disturbo dello spettro della neuromielite ottica (studio RIN-1).

La sperimentazione è avvenuta presso 8 ospedali in Giappone tra maggio 2014 e agosto 2017. Sono stati arruolati 38 pazienti positivi agli autoanticorpi anti-AQP4 e con punteggio EDSS (Expanded Disability Status Scale) pari o inferiore a 7.0. I pazienti eleggibili per lo studio non dovevano essere già in terapia con immunomodulatori ad eccezione dei cortisonici, il cui dosaggio è stato comunque utilizzato come criterio di stratificazione. I pazienti sono stati assegnati in modo casuale in rapporto 1:1 al placebo o al rituximab.

È stato valutato come esito primario il tempo della prima recidiva durante il periodo di studio (72 settimane). La recidiva è stata definita come la comparsa di un qualsiasi sintomo o segno coerente con le lesioni del SNC associato ad anomalie oggettive, come lesioni visibili alla risonanza magnetica o anomalie dei potenziali evocati visivi. Tra gli esiti secondari sono stati valutati cambiamenti rispetto al basale nel punteggio EDSS e l'eventuale riduzione nel dosaggio dei corticosteroidi per via orale. Sono state poi effettuate analisi post-hoc, tra le quali

le misure dei cambiamenti dei titoli anticorpali anti-AQP4. Infine, sono state registrate la frequenza e la gravità degli effetti avversi.

12 pazienti (63%) trattati con rituximab e 11 (58%) con il placebo avevano presentato recidive nei 2 anni precedenti all'arruolamento nello studio. Il numero medio di recidive non differiva tra i gruppi di studio e pertanto non è stato necessario adeguare il processo di allocazione casuale. Tutti i pazienti assumevano prednisolone al momento dell'arruolamento e la dose era 5-10 mg/die in 11 pazienti (29%), 11-20 mg/die in 19 (50%) e 11-20 mg/die in 8 (21%).

7 pazienti (37%) ai quali è stato assegnato il placebo hanno avuto recidive nel periodo di studio (72 settimane), mentre nello stesso periodo nessun paziente (0%) assegnato a rituximab ha avuto recidive (differenza di gruppo 36.8%, 95% CI 12.3-65.5; $p=0.0058$).

La variazione del punteggio EDSS dal momento dell'arruolamento all'ultima visita è stata di -0.32 (IC 95% da -0.62 a -0.01) nel gruppo rituximab e -0.26 (da -0.77 a -0.25) nel gruppo placebo ($p = 0.85$). Tra i 7 pazienti a cui è stato assegnato il placebo che avevano avuto recidive, i punteggi EDSS sono peggiorati mediamente di 0.36 (IC al 95% da -0.22 a -0.94).

Il tasso di riduzione orale di prednisolone è stato del 75.1% (IC al 95% 62.4-87.9) nei pazienti assegnati a rituximab e 65.3% (51.1-79.5) in quelli assegnati al placebo ($p=0.29$).

Sono stati riportati eventi avversi in 17 pazienti (90%) in entrambi i gruppi, tra cui reazioni sul sito di infusione, rinofaringite, mal di testa, infezioni delle vie respiratorie superiori e diarrea. Le reazioni sul sito d'infusione si sono presentate solo nel gruppo rituximab, mentre per le altre reazioni avverse non c'erano differenze significative d'incidenza tra i 2 gruppi.

Nei pazienti assegnati al placebo, i titoli anticorpali anti-AQP4 aumentavano gradualmente o erano costantemente alti (>40 U/mL) in 12 pazienti (63%) e non sono mai diminuiti in tutti i pazienti. Al contrario, nei pazienti assegnati a rituximab, i titoli anticorpali anti-AQP4 sono diminuiti gradualmente in 6 pazienti (32%).

I risultati di questo studio suggeriscono che il rituximab presenta un effetto preventivo nei confronti delle recidive nei pazienti con NMOSD. Nessuno dei pazienti assegnati a rituximab ha avuto recidive durante le 72 settimane di osservazione, mentre sono state segnalate 7 recidive tra i pazienti cui è stato assegnato il placebo. I titoli anticorpali anti-AQP4 non sono diminuiti nei pazienti assegnati al placebo, mentre nei pazienti a cui è stato assegnato rituximab, i titoli anticorpali anti-AQP4 sono diminuiti in 6 pazienti, suggerendo che nei restanti 13 rituximab ha avuto un effetto preventivo nelle recidive senza riduzione dei titoli anticorpali anti-AQP4. Il preciso meccanismo d'azione di rituximab nel NMOSD non è stato stabilito con certezza, pur suggerendo un ruolo nella patogenesi dei linfociti B. Secondo gli autori di questo studio il rituximab potrebbe avere un ruolo importante nella farmacoterapia di mantenimento dei pazienti con NMOSD.

Parole chiave: neuromielite ottica, rituximab, studio clinico, NMOSD.

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

Riferimenti bibliografici:

Masayuki Tahara, Tomoko Oeda, Kazumasa Okada, Takao Kiriya, Kazuhide Ochi, Hirofumi Maruyama, Hikoaki Fukaura, Kyoichi Nomura, Yuko Shimizu, Masahiro Mori, Ichiro Nakashima, Tatsuro Misu, Atsushi Umemura, Kenji Yamamoto, Hideyuki Sawada. Safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders (RIN-1 study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet Neurology 2020; 19: 298-306 DOI: 10.1016/s1474-4422(20)30066-1.

Efficacia e tollerabilità di brivaracetam nei pazienti con disabilità intellettiva ed epilessia

A cura della Dott.ssa Federica Fraenza

Più di 50 milioni di persone in tutto il mondo soffrono di epilessia, rendendola la condizione neurologica cronica più comune, la cui prevalenza, nella popolazione generale, si attesta tra lo 0,6% e l'1%. Tra i pazienti con disabilità intellettiva (DI), invece, l'epilessia mostra una prevalenza superiore al 20%. L'epilessia può avere un impatto sostanziale sulla qualità di vita

dei pazienti, causando compromissione cognitiva o ridotte funzionalità psicosociali. Sebbene negli ultimi 20 anni siano stati approvati diversi nuovi farmaci antiepilettici (AEDs), più di un terzo dei pazienti continua ad avere crisi convulsive nonostante il trattamento con AEDs. Brivaracetam (BRV) è stato approvato nel 2016 per il trattamento aggiuntivo di pazienti con crisi epilettiche ad esordio focale, con o senza generalizzazione secondaria. L'effetto anticonvulsivante di BRV può essere spiegato dall'elevata affinità per la glicoproteina Synaptic Vesicle Protein 2A (SV2A), localizzata nel cervello e coinvolta nella regolazione della neurotrasmissione. BRV, pertanto, ha un meccanismo d'azione simile al levetiracetam (LEV), ma con un'affinità da 15 a 30 volte superiore per SV2A. I vantaggi terapeutici di BRV, rispetto al più comune LEV, sono una buona tollerabilità e una minor presenza di reazioni avverse comportamentali. Le reazioni avverse riportate più frequentemente con BRV, infatti, includono mal di testa, sonnolenza, vertigini, affaticamento, irritabilità e nausea. Relativamente alla tollerabilità, invece, non è chiaro se la somministrazione di BRV sia più vantaggiosa rispetto a LEV nei pazienti con ID, poiché mancano studi di confronto adeguatamente controllati tra questi farmaci. Numerosi studi di fase 3 hanno mostrato che BRV è efficace e generalmente ben tollerato, come trattamento aggiuntivo, negli adulti con epilessia focale refrattaria, con conseguente miglioramento del controllo delle crisi e rischi minimi di sicurezza. Il BRV, pertanto, rappresenta un'opzione terapeutica promettente. Questi studi sono stati eseguiti principalmente su pazienti senza ID, poiché quelli con ID sono spesso esclusi dai trials clinici. Si sa poco, quindi, circa il miglior approccio terapeutico in tale popolazione. Inoltre, la polifarmacoterapia, le ampie comorbidità mentali e/o fisiche e le barriere comunicative, che possono rendere difficile l'identificazione di una reazione avversa, rendono il trattamento dell'epilessia nei pazienti con ID molto più difficile che nella popolazione generale. Dei due studi effettuati su pazienti con epilessia e ID, uno ha mostrato che la somministrazione di BRV sembra essere efficace in un numero ristretto di pazienti, mentre nel 40% dei pazienti trattati sono state riscontrate reazioni avverse comportamentali. I risultati del secondo studio, invece, non hanno mostrato differenze di efficacia e tollerabilità nei pazienti con ID rispetto a quelli senza ID. Entrambi gli studi sono stati relativamente piccoli (33 e 41 pazienti rispettivamente), pertanto sono pochissime le evidenze in letteratura circa gli effetti della somministrazione di BRV in pazienti con ID ed epilessia.

L'obiettivo di tale studio era valutare l'efficacia e la tollerabilità di BRV in pazienti con disabilità intellettiva ed epilessia, indipendentemente da un precedente trattamento con LEV.

In questo studio retrospettivo, i dati sono stati raccolti da tutti i pazienti ambulatoriali con epilessia e ID, a cui era stato prescritto BRV, tra luglio 2016 e aprile 2018, da un neurologo del Kempenhaeghe, centro di epilessia terziaria dei Paesi Bassi. La firma del consenso generale all'utilizzo dei dati, da parte del paziente o del suo rappresentante legale, era condizione necessaria per la partecipazione allo studio. Questo studio, inoltre, è stato approvato dal comitato etico locale e registrato come METC18.28. Al momento dell'arruolamento sono stati raccolti i seguenti dati: età, sesso, livello di identificazione nella classifica ICD-10, età all'esordio dell'epilessia, eziologia e tipologia di epilessia, storia di DAE, DAE concomitanti e uso precedente di LEV. Relativamente al BRV, invece, è stato riportato il dosaggio, eventuali motivi di sospensione del trattamento, il tasso di ritenzione, la frequenza delle crisi e le reazioni avverse dopo un periodo di follow-up di 3, 6 e 12 mesi. Le variazioni nella frequenza delle crisi sono state registrate come riduzione, aumento o nessuna variazione di frequenza. Le reazioni avverse sono state segnalate dai pazienti o dai loro caregiver e classificate in comportamentali (agitazione, aggressività, comportamento ansioso, umore depresso, irritabilità, comportamento psicotico e confusione) e somatiche (sonnolenza, vertigini, affaticamento, mal di testa e problemi gastrointestinali). Non è stato previsto un questionario standard. Il team medico era composto da diversi operatori sanitari e ogni paziente era affidato ad un neurologo dedicato. La raccolta dei dati, effettuata dalle cartelle cliniche elettroniche dei pazienti, è stata conclusa a luglio 2018 per garantire un periodo di follow-up di almeno 3 mesi per tutti i partecipanti. Le caratteristiche della popolazione in studio sono state valutate attraverso misure di statistica descrittiva, mentre l'efficacia del trattamento e le reazioni avverse sono state espresse come percentuali, medie con deviazioni standard (DS) e, in caso di distribuzione non normale, come mediane con intervalli interquartili (IQR). L'associazione tra caratteristiche del paziente e

assunzione/sospensione di BRV e tra efficacia terapeutica e comparsa di reazioni avverse è stata valutata, rispettivamente, dal test U-Mann e Whitney e dal test chi-quadro.

In questo studio sono stati inclusi 116 pazienti (44% donne) con un'età media all'arruolamento di 34,9 anni, mentre l'età media all'esordio della patologia era di 9 anni. Il grado di ID più comune era quello lieve, riscontrato nel 37,1% dei pazienti inclusi. Prima dell'inizio dello studio, i pazienti assumevano mediamente 5 AEDs. Con l'inizio della somministrazione di BRV, il 22,4% dei pazienti assumeva più di tre AEDs concomitanti, il 25% tre, il 30,2% due, il 18,1% uno e il 4,3% dei pazienti assumevano il BRV in monoterapia. La dose iniziale mediana di BRV era di 50,0 mg/die (IQR 50-100 mg/die). 18 pazienti hanno interrotto il trattamento con BRV entro 3 mesi, 5 pazienti dopo 3-6 mesi e 3 pazienti dopo 6-12 mesi. Le ragioni che hanno causato la sospensione del trattamento durante i primi 3 mesi sono state: mancanza di efficacia (n=2 pz), comparsa di reazioni avverse (n=5 pz) o una combinazione di entrambi i fattori (n=9 pz). Due pazienti, invece, sono deceduti per cause non correlabili al farmaco. 22 pazienti non hanno raggiunto il periodo di follow-up a 6 mesi dall'inizio del trattamento con BRV, mentre altri 32 pazienti non hanno raggiunto il follow-up ad 1 anno. Una riduzione della frequenza delle crisi è stata riscontrata nel 50,9% dei pazienti dopo 3 mesi di utilizzo del farmaco, nel 41,2% dopo 6 mesi e nel 41% dopo 12 mesi. I pazienti che hanno interrotto il trattamento con BRV durante i primi 6 mesi hanno avuto una minor riduzione delle crisi epilettiche e più reazioni avverse somatiche. La persistenza al trattamento con BRV è risultata rispettivamente del 84,4%, 75,5% e 58,1% al 3°, 6° e 12° mese. Reazioni avverse sono state riscontrate nel 45,7% (n=53 pz) dei pazienti inclusi nello studio. Nei primi 3 mesi di trattamento, le reazioni avverse somatiche maggiormente riportate sono state sonnolenza (n=16 pz), vertigini (n=9 pz), affaticamento (n=9 pz) e mal di testa (n=6 pz), mentre le reazioni avverse comportamentali includevano soprattutto aggressività (n=11 pz) e umore depresso (n=6 pz). Complessivamente, le reazioni avverse più riportate sono state sonnolenza (n=26 pz), aggressività (n=19 pz), umore depresso (n=16 pz), vertigini (n=12 pz), affaticamento (n=12 pz) e mal di testa (n=9 pz). Inoltre, la riduzione delle crisi è stata maggiore nel gruppo di pazienti che non ha manifestato reazioni avverse. Non è stata, invece, riscontrata alcuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi rispetto a sesso, livello di ID, dosaggio medio/massimo di BRV, o numero medio di AEDs assunti contemporaneamente.

Il 63,8% (n=74 pz) dei pazienti aveva ricevuto una precedente prescrizione di LEV. Non vi era, tuttavia, alcuna differenza statisticamente significativa tra i pazienti che avevano/non avevano assunto precedentemente tale farmaco antiepilettico rispetto alla riduzione delle convulsioni e alle reazioni avverse. Il tasso di ritenzione non differiva tra i due gruppi dopo 6 o 12 mesi dall'inizio del trattamento.

In conclusione, il BRV può essere un farmaco antiepilettico utile nei pazienti con ID e con epilessia refrattaria. Il BRV si è mostrato efficace, sicuro e ben tollerato anche nei pazienti trattati in precedenza con LEV.

Riferimento bibliografico: Gillis, R.M.E., Wammes-van der Heijden, E.A., Schelhaas, H.J. et al. Efficacy and tolerability of brivaracetam in patients with intellectual disability and epilepsy. *Acta Neurol Belg* (2020).

Conflitti di interesse: Gli autori dichiarano che non vi è alcun conflitto di interesse da divulgare in merito ai materiali e ai dati discussi in questo manoscritto. I contenuti non sono stati protetti da copyright o pubblicati in precedenza.

Parole chiave: Brivaracetam, epilessia, disabilità intellettiva, efficacia, reazioni avverse.

Effectiveness e costi del mepolizumab nei pazienti con asma severa

A cura del Dott. Domenico Motola

L'asma è una malattia respiratoria comune ed eterogenea caratterizzata da infiammazione cronica delle vie aeree che può essere generalmente controllata con la terapia inalatoria nella

maggior parte dei pazienti. L'asma viene definita grave quando richiede una terapia farmacologica con corticosteroidi per via inalatoria (ICS) alla dose massima raccomandata più un altro farmaco utile al controllo della sintomatologia oppure quando il trattamento farmacologico non risulta efficace nella gestione della patologia. È stato stimato che l'asma nella sua forma grave colpisca il 5-10% della popolazione asmatica. L'asma eosinofilo severo è un fenotipo di asma grave ed è caratterizzato principalmente da aumento degli eosinofili nel sangue e frequenti esacerbazioni nonostante la terapia con corticosteroidi. Tale patologia, nonostante la prevalenza sia relativamente contenuta, impatta negativamente anche sui costi di gestione sanitari. Esistono diversi farmaci biologici approvati per il trattamento dell'asma severo. Il primo anticorpo monoclonale anti-interleuchina 5, il mepolizumab, inibisce selettivamente l'infiammazione eosinofila riducendo il numero di eosinofili nel sangue ed è indicato come terapia di mantenimento aggiuntiva nei pazienti con asma eosinofilo grave. Gli studi clinici su pazienti con asma eosinofilo grave hanno dimostrato che il mepolizumab riduce il tasso di esacerbazioni dell'asma, oltre a quelli che richiedono il ricovero in ospedale. È anche associato a riduzioni nell'uso dei corticosteroidi orali di mantenimento (OCS) e miglioramenti della funzionalità polmonare, controllo dell'asma e qualità della vita.

Lo scopo di questo studio è stato quello di analizzare l'efficacia del mepolizumab in pazienti con asma si grado severo nella pratica clinica quotidiana e il suo impatto sui costi dell'assistenza sanitaria.

Lo studio di coorte retrospettivo è stato condotto su pazienti con asma in trattamento con mepolizumab, mediante utilizzo di un database amministrativo assicurativo (Wimson Health MarketScan®). Questo database contiene i dati sull'assistenza sanitaria di circa 148 milioni di americani assicurati privatamente nell'ambito di una varietà di piani sanitari a pagamento. I pazienti sono stati identificati dal 1° novembre 2015 al 31 marzo 2017 (periodo di selezione dei pazienti); la data indice è stata la prima somministrazione di mepolizumab. I dati sono stati esaminati per ciascun paziente nei 12 mesi precedenti la data indice (periodo di riferimento) e nei 12 mesi successivi alla data indice (periodo di follow-up). I pazienti eleggibili avevano un'età ≥ 12 anni alla data indice con prescrizione di mepolizumab. Ulteriori criteri di ammissibilità includevano una diagnosi di asma durante il periodo di riferimento e un minimo di due dosi di mepolizumab nei primi 180 giorni del periodo di follow-up. I pazienti con dati mancanti su genere o età non sono stati inclusi nello studio. Sono stati esclusi i pazienti con evidenza di uso di mepolizumab durante il periodo basale o evidenza di esposizione a omalizumab, reslizumab, benralizumab o dupilumab durante il periodo basale o di follow-up. Per l'analisi dei tassi di esacerbazione, è stata identificata una sotto-coorte che assomigliava molto alla popolazione di pazienti che hanno partecipato agli studi clinici (in cui i pazienti sono stati monitorati da vicino garantendo la somministrazione del prodotto all'intervallo di 4 settimane raccomandato). Questa sotto-coorte simile a una sperimentazione clinica includeva pazienti con ≥ 2 esacerbazioni / anno durante il periodo di riferimento e ≥ 10 iniezioni / anno di mepolizumab durante il periodo di follow-up. L'obiettivo primario è stato quello di confrontare le proporzioni di pazienti che hanno avuto esacerbazioni di asma o esacerbazioni di asma che richiedevano il ricovero in ospedale, e il tasso di esacerbazioni di asma (eventi / paziente / anno) nel periodo di riferimento con quelli nel periodo di follow-up. Le esacerbazioni dell'asma sono state identificate da una visita ambulatoriale o di pronto soccorso con una diagnosi di asma e una o più prescrizioni di corticosteroidi sistemici entro ± 5 giorni dall'incontro. Le esacerbazioni dell'asma sono state anche identificate da esacerbazioni che richiedono il ricovero, che sono state identificate da ricoveri ospedalieri con diagnosi primaria di asma. Sono stati analizzati i dati di 346 pazienti. Il mepolizumab ha ridotto significativamente la percentuale di pazienti con qualsiasi esacerbazione ed esacerbazioni che richiedono il ricovero in ospedale, rispetto al basale. Rispetto al basale, sono state osservate significative riduzioni del tasso di tutte le esacerbazioni del 38,4% (da 2,68 a 1,65 eventi/paziente/anno; $P < 0,001$) e di esacerbazioni che richiedono il ricovero ospedaliero del 72,7% (da 0,11 a 0,03 eventi/paziente/anno; $P = 0,004$). I costi medi totali correlati all'esacerbazione dell'asma (esclusi l'acquisto di mepolizumab e i costi amministrativi) per persona sono risultati essere significativamente più bassi durante il follow-up rispetto al basale ($P < 0,05$) e anche l'uso di altri farmaci per l'asma, inclusi i corticosteroidi orali e inalatori, è stato inferiore.

In conclusione, questo studio indica che la terapia con mepolizumab è associata a riduzioni delle esacerbazioni dell'asma, dei costi associati e dell'uso di altri farmaci per l'asma. Questi dati della pratica clinica quotidiana dimostrano che il mepolizumab è efficace nei pazienti con asma grave, a conferma dei risultati di precedenti studi clinici. Questi risultati forniscono preziose informazioni agli operatori sanitari e ai servizi sanitari sull'impatto del trattamento con mepolizumab nel mondo reale.

Riferimento bibliografico: Llanos JP, Ortega H, Bogart M, Packnett ER, Manjelievskaia J, Bell CF, Hahn B. Real-World Effectiveness of Mepolizumab in Patients with Severe Asthma: An Examination of Exacerbations and Costs. *Journal of Asthma and Allergy* 2020;13 77-87.

Parole chiave:

Asma, mepolizumab, esacerbazioni.

Conflitti d'interesse: studio finanziato dalla GSK. Gli autori sono o sono stati dipendenti della GSK. Altri autori sono dipendenti della Wimson Health MarketScan che riceve finanziamenti dalla GSK.

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 (Università di Pisa) Dott.ssa Federica Fraenza (Università della Campania) Prof. Domenico Motola (Università di Bologna) Dott.ssa Concetta Rafaniello (Università della Campania) Dott.ssa Barbara Stelitano (Università della Campania) 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@segr.it; sif.farmacologia@segr.it.

DISCLAIMER – Leggere attentamente

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

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

RICEZIONE NEWSLETTER

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@sigr.it con oggetto: CANCELLA.