



SIF – Farmaci in evidenza

Selezione dalla letteratura a cura del Centro di Informazione
sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia

Newsletter numero 318 del 15.04.2022

**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

- Efficacia della somministrazione sottocutanea dell'associazione casirivimab/cmdevimab nello sviluppo di COVID-19 in pazienti con infezione precoce e asintomatica da SARS-CoV-2
- Analisi post-hoc di efficacia e sicurezza del cenobamato in co-somministrazione con farmaci antiepilettici raggruppati per meccanismo d'azione
- Rischio oncologico e cardiovascolare con tofacitinib nell'artrite reumatoide
- Efficacia di una nuova formulazione a base di curcumina nel trattamento dell'edema maculare: risultati di uno studio osservazionale

Efficacia della somministrazione sottocutanea dell'associazione casirivimab/cmdevimab nello sviluppo di COVID-19 in pazienti con infezione precoce e asintomatica da SARS-CoV-2**A cura della Dott.ssa Barbara Stelitano**

Il contenimento della pandemia da malattia da nuovo coronavirus (COronaVIrus Disease 2019 – COVID-19), il cui agente eziologico è SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2), ha rappresentato una vera sfida, correlata al periodo di incubazione variabile, all'alto tasso di trasmissione e all'emergere di diverse varianti. Nonostante i vaccini abbiano rappresentato un'arma fondamentale nel contrasto della COVID-19, ad oggi molti individui rimangono a rischio di infezione e potenziale sviluppo di malattia grave. Per tali soggetti, risulta fondamentale l'individuazione di trattamenti farmacologici efficaci nel trattamento dell'infezione e della malattia. Una strategia farmacologica è rappresentata dall'associazione dagli anticorpi monoclonali umani neutralizzanti casirivimab e imdevimab, i quali agiscono interagiscono su epitopi non sovrapposti del recettore della proteina virale spike, bloccando la penetrazione di SARS-CoV-2 nella cellula ospite. Tale combinazione di anticorpi è risultata efficace nella neutralizzazione di diverse varianti (alfa, beta, gamma e delta) in vitro, nonché nel trattamento di pazienti ambulatoriali con COVID-19 e dei loro contatti stretti. Per tale ragione, è stata autorizzata in uso di emergenza, sia negli Stati Uniti che in Europa, nel trattamento della malattia di grado lieve/moderato e nella profilassi di individui a particolare rischio in seguito a esposizione al virus.

Recentemente, sulla rivista medico-scientifica JAMA Network sono stati pubblicati i risultati della Parte B di uno studio clinico randomizzato e controllato con placebo, condotto al fine di valutare l'efficacia dell'associazione casirivimab/imdevimab (600 mg di ciascun anticorpo per via sottocutanea) nella prevenzione dell'infezione e/o della COVID-19 tra contatti familiari con individui positivi a SARS-CoV-2 e asintomatici. Nella Parte A, l'associazione ha mostrato una riduzione del rischio di infezione sintomatica pari all'81.4% rispetto al placebo.

Lo studio di fase 3, randomizzato, condotto in doppio cieco e controllato con placebo ha arruolato 314 partecipanti tra il 13 luglio 2020 e il 28 gennaio 2021, in un totale di 112 centri situati tra Stati Uniti, Romania e Moldavia. Ciascun partecipante ha effettuato visite di controllo al giorno 1 (periodo di screening/baseline), al giorno 28 (periodo di valutazione dell'efficacia) e dopo 7 mesi (periodo di follow-up). Sono stati arruolati soggetti con età ≥ 12 anni, entrati a contatto con un familiare positivo per SARS-CoV-2 e asintomatici. Tutti i partecipanti presentavano un tampone molecolare nasofaringeo positivo all'inizio della parte B dello studio e non potevano effettuare la vaccinazione, se non dopo il periodo di valutazione dell'efficacia farmacologica. I dati sono stati stratificati per caratteristiche demografiche, inclusa l'etnia d'appartenenza e per risultati diagnostici di SARS-CoV-2 quando disponibili.

I partecipanti hanno ricevuto, entro 96 ore dal tampone positivo, casirivimab/imdevimab (1200 mg pari a 120 mg/mL) o placebo a pari quantità per iniezione sottocutanea, in rapporto 1:1. Inoltre, ogni partecipante è stato sottoposto a tampone molecolare settimanalmente per i primi 28 giorni o fino all'ottenimento di due tamponi molecolari negativi consecutivi. La presenza di anticorpi anti-SARS-CoV-2 è stata valutata in tutti i partecipanti al basale al fine di accertarne lo stato sierologico immunitario (sieronegativo, sieropositivo o indeterminato). Inoltre, sono stati raccolti settimanalmente dati relativi ad eventuali segni e sintomi della malattia ed a possibili eventi avversi ai farmaci in studio (in particolare, eventi avversi gravi, eventi avversi emergenti al trattamento -Treatment Emergent Adverse Events TEAE- ed eventi avversi di interesse). L'end point primario di efficacia era rappresentato dalla percentuale di partecipanti positivi a SARS-CoV-2 con sviluppo di segni e sintomi da COVID-19 entro 14 giorni dal primo tampone positivo. Gli end point secondari erano, invece, rappresentati dal numero di settimane di infezione virale con sintomi e dal numero di settimane con carica virale elevata nei primi 28 giorni. Per l'analisi primaria tutti i partecipanti dovevano essere positivi al tampone molecolare e asintomatici per SARS-CoV-2 e sieronegativi per gli anticorpi specifici virali al basale. È stata esplorata l'efficacia di casirivimab/imdevimab in base allo stato sierologico al basale dei partecipanti (sieronegativo, sieropositivo o indeterminato).

Su un totale di 314 partecipanti, 156 hanno ricevuto placebo e 155 l'associazione casirivimab/imdevimab per via sottocutanea, mentre 3 partecipanti randomizzati non hanno

ricevuto alcun trattamento, in quanto hanno sviluppato sintomi prima della somministrazione di farmaco/placebo. Al basale, il 66% dei partecipanti (n=207) era sieronegativo per gli anticorpi anti-SARS-CoV-2, il 27% (n=84) era sieropositivo e il 7% (n=23) era indeterminato. Tra i due gruppi di trattamento, le caratteristiche di base e demografiche erano bilanciate. Relativamente alla popolazione dell'analisi primaria, i partecipanti presentavano un'età media di 40,9 anni, il 45,4% era di sesso maschile, il 5,3% era afroamericano e il 34,8% era ispanico. Inoltre, al basale, il 71% dei soggetti arruolati presentava uno o più fattori di rischio per lo sviluppo di COVID-19 grave, compreso sovrappeso, comorbilità cardiovascolare o ipertensione ed età superiore a 65 anni. Rispetto al placebo, l'associazione di anticorpi monoclonali ha ridotto in modo significativo il rischio di sviluppare la malattia (29/100 [29,0%] vs 44/104 [42,3%]; odds ratio, 0,54 [IC 95%, 0,30-0,97]; P=0,04; differenza di rischio assoluto, -13,3% [IC 95%, da -26,3% a -0,3%]), senza differenze in seguito a stratificazione dei dati. Inoltre, la somministrazione di casirivimab/imdevimab ha ridotto il numero di settimane con sintomi rispetto al placebo (895,7 settimane vs 1637,4 settimane per 1000 partecipanti; P=0,03), corrispondenti a una riduzione della durata media dei sintomi per partecipante sintomatico di 5,6 giorni (21,7 giorni; 3,1 settimane) rispetto al placebo (27,3 giorni; 3,9 settimane). Anche il numero totale di settimane con carica virale elevata è risultato significativamente ridotto con gli anticorpi monoclonali rispetto al placebo (489,8 settimane vs 811,9 settimane per 1000 partecipanti; P=0,001).

La somministrazione per via sottocutanea di casirivimab/imdevimab ha, inoltre, ridotto la percentuale di soggetti positivi a SARS-CoV-2 che hanno richiesto ricovero ospedaliero o accesso al pronto soccorso correlato a COVID-19 rispetto al placebo (0/100 vs 6/104, rispettivamente).

La riduzione dello sviluppo di sintomi con casirivimab/imdevimab è risultata evidente anche analizzando la popolazione con fattori di rischio per lo sviluppo di COVID-19 grave e nei pazienti sieropositivi al basale.

Infine, l'associazione degli anticorpi monoclonali è risultata ben tollerata. Il 33,5% dei partecipanti ha manifestato uno o più TEAE, mentre il 25,8% TEAE correlate a COVID-19 e 11,0% TEAE non correlate alla malattia. Tutte le percentuali sono risultate inferiori rispetto al placebo, rispettivamente 48,1%, 39,7% e 16,0%.

Dallo studio è emerso che la somministrazione della combinazione di anticorpi monoclonali casarivimab e imdevimab per via sottocutanea (1200 mg) in soggetti positivi a tampone molecolare per SARS-CoV-2 e asintomatici ha ridotto significativamente entro i 28 giorni l'insorgenza di COVID-19 sintomatico rispetto al placebo.

Riferimenti bibliografici:

O'Brien MP, Forleo-Neto E, Sarkar N, Isa F, Hou P, Chan KC, Musser BJ, Bar KJ, Barnabas RV, Barouch DH, Cohen MS, Hurt CB, Burwen DR, Marovich MA, Brown ER, Heirman I, Davis JD, Turner KC, Ramesh D, Mahmood A, Hooper AT, Hamilton JD, Kim Y, Purcell LA, Baum A, Kyrtos CA, Krainson J, Perez-Perez R, Mohseni R, Kowal B, DiCioccio AT, Geba GP, Stahl N, Lipsich L, Braunstein N, Herman G, Yancopoulos GD, Weinreich DM; COVID-19 Phase 3 Prevention Trial Team. Effect of Subcutaneous Casirivimab and Imdevimab Antibody Combination vs Placebo on Development of Symptomatic COVID-19 in Early Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022 Feb 1;327(5):432-441.

Conflitto di interesse:

I seguenti autori hanno dichiarato di avere conflitti di interesse: O'Brien MP, Isa F, Turner KC, Hamilton JD, Herman G, Forleo-Neto E, Sarkar N, Hou P, Chan KC, Musser BJ, Davis JD, DiCioccio AT, Ramesh D, Mahmood A, Kim Y, Lipsich L, Braunstein N, Weinreich DM, Kowal B, Barouch DH, Cohen MS, Hurt CB, Marovich MA, Heirman I, Brown ER, Hooper AT, Purcell LA, Baum A

Parole chiave:

casarivimab/imdevimab, COVID-19, anticorpi monoclonali, studio randomizzato

Analisi post-hoc di efficacia e sicurezza del cenobamato in co-somministrazione con farmaci antiepilettici raggruppati per meccanismo d'azione
A cura della Dott.ssa Raffaella Di Napoli

Per il trattamento delle crisi epilettiche a esordio focale (parziale) negli adulti, è stato approvato come nuovo farmaco antiepilettico (ASM) il cenobamato. È un derivato orale del carbammato tetrazolo, a differenza di altri ASM contenenti il carbammato. Il suo meccanismo d'azione, a concentrazioni clinicamente rilevanti, prevede una modulazione allosterica positiva dei recettori GABA A, determinando un blocco dei canali del sodio e della corrente di sodio persistente. Pertanto si può concludere che tale farmaco ha la capacità sia di prevenire l'inizio che la diffusione delle crisi epilettiche.

Nel presente studio, gli autori hanno valutato l'efficacia e la sicurezza del cenobamato co-somministrato con farmaci antiepilettici, bloccanti i canali del sodio (SCB) e non bloccanti i canali del sodio (non SCB), in adulti con crisi epilettiche a esordio focale, in cui l'epilessia non era stata adeguatamente controllata con almeno due ASMs.

È stata effettuata un'analisi post-hoc dello studio C017 multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli. Tale studio prevedeva il reclutamento di pazienti adulti di età compresa tra 18 e 70 anni con una diagnosi di epilessia focale incontrollata, nonostante il trattamento con almeno un ASM negli ultimi due anni. I pazienti dovevano presentare almeno 8 crisi focali durante il periodo basale di 8 settimane prima della randomizzazione e nessuna crisi nei 25 giorni successivi. I criteri chiave di esclusione erano: assunzione di fenitoina o fenobarbital, vigabatrin nell'ultimo anno o benzodiazepine più di una volta al mese negli ultimi 30 giorni. Il periodo di trattamento dello studio C017 prevedeva 18 settimane, di cui una fase di titolazione di 6 settimane e una fase di mantenimento di 12 settimane. I pazienti sono stati randomizzati con cenobamato 100 mg/die, 200 mg/die o 400 mg/die o con placebo. Nella fase di titolazione la dose iniziale di cenobamato era di 100 mg/die ed è stata aumentata settimanalmente di 100 mg fino alla dose target. Gli antiepilettici concomitanti sono stati mantenuti invariati e raggruppati in base al meccanismo d'azione (MoAs) in due gruppi: farmaci non bloccanti i canali del sodio (benzodiazepine, modulatori del GABA A e levetiracetam) e farmaci bloccanti i canali del sodio (lamotrigina, carbamazepina, oxcarbazepina, lacosamide ed eslicarbazepina acetato). L'efficacia è stata valutata utilizzando i tassi di risposta e la variazione percentuale media della frequenza delle crisi epilettiche a esordio focale, mentre la sicurezza in relazione all'incidenza di eventi avversi emergenti dal trattamento (TEAE) e l'interruzione dello studio a causa di questi. Gli eventi avversi sono stati codificati secondo il dizionario MedDRA versione 20.0. Per l'analisi post-hoc è stato utilizzato il test di Fisher attraverso il quale è stato possibile il confronto tra il gruppo che ha ricevuto il farmaco in esame e il placebo.

La percentuale di pazienti che ha ricevuto i due differenti trattamenti (cenobamato e placebo) in co-somministrazione con antiepilettici SCB (80,8% e 87,8%, rispettivamente) è stata simile alla percentuale di coloro che hanno ricevuto la co-somministrazione di non SCB (81,0% e 88,2%, rispettivamente).

Le etnie maggiormente rappresentate sono state quella caucasica (84,1% nel gruppo cenobamato e 88,2% nel gruppo placebo) e quella asiatica (5,9% nel gruppo cenobamato e 10,3% nel gruppo placebo). In entrambi i gruppi l'età media era compresa tra 39 e 42 anni e la percentuale di pazienti di sesso femminile variava dal 46,7% al 63,8%. Nei pazienti che hanno ricevuto cenobamato la frequenza media delle crisi al basale per 28 giorni cade nell'intervallo compreso tra 9,3-10,0 rispetto al placebo 7,0-8,8. Il numero medio di antiepilettici concomitanti tra i gruppi variava da 1,9 a 2,4. L'utilizzo di antiepilettici SCB in concomitanza si è verificato nell'82,4% dei soggetti trattati con il cenobamato rispetto all'84,1% del gruppo placebo.

I pazienti trattati con il cenobamato e con un antiepilettico con un meccanismo d'azione SCB erano maggiori rispetto al gruppo non SCB (n=271 e n=58, rispettivamente).

La co-somministrazione di antiepilettici e cenobamato ha determinato una riduzione di insorgenza delle crisi epilettiche significativamente maggiore rispetto al placebo. In particolare si è verificata una riduzione del 100% delle crisi nel 9,3% dei pazienti che assumevano

cenobamato 200 mg/die, nel 17,5% dei pazienti che assumevano cenobamato 400 mg/die e nell'1,2% dei pazienti trattati con placebo.

Per quanto riguarda invece i pazienti trattati con concomitanti non-SCB sono state osservate percentuali di risposta maggiormente significative ($\geq 75\%$) nei pazienti trattati con cenobamato 200 mg (47,8%) o 400 mg/die (60,0%) rispetto a quelli trattati con placebo.

Infine, una riduzione del 100% delle crisi epilettiche si è verificata nel 40% dei pazienti trattati con cenobamato 400 mg/die e antiepilettico non SCB rispetto al gruppo placebo.

Nella maggior parte dei casi l'insorgenza di almeno un TEAE, nei pazienti trattati con cenobamato, era dose dipendente. Dosi di cenobamato di 200 mg/die hanno determinato una frequenza più alta di TEAE nel gruppo SCB concomitante (76,5%), mentre la dose di 400 mg/die nel gruppo non-SCB ha generato il 100% di insorgenza di TEAE.

Nel gruppo al quale è stato somministrato il placebo la percentuale di insorgenza di almeno un evento avverso variava dal 72,2% nel gruppo trattato con antiepilettici SCB al 64,7% nel gruppo non SCB.

I TEAE hanno coinvolto principalmente il sistema nervoso centrale e gli eventi verificatisi sia nel gruppo di antiepilettici con SCB e che non SCB sono stati sonnolenza, vertigini, affaticamento, mal di testa e diplopia.

La percentuale di pazienti che ha interrotto il trattamento con cenobamato 400 mg/die per l'insorgenza di eventi avversi era più alta nel gruppo ASM non-SCB. Vertigini, sonnolenza, atassia e nistagmo sono stati i TEAE che hanno portato all'interruzione dello studio in pazienti ai quali è stato somministrato il cenobamato 400 mg/die con antiepilettici SCB. Non ci sono stati TEAE che hanno portato all'interruzione del trattamento con placebo.

Dai risultati del presente studio è emerso che il cenobamato in co-somministrazione con ASMs, indipendentemente dal loro MoA, rappresenta una nuova terapia altamente efficace per trattare crisi epilettiche a esordio focale negli adulti. Inoltre il profilo di sicurezza del cenobamato è risultato simile sia in concomitanza di antiepilettici con meccanismo d'azione SCB che non SCB.

Riferimento:

Brandt C, Sánchez-Álvarez JC, Steinhoff BJ, Milanov I, Serratosa JM. Efficacy and safety of adjunctive cenobamate: Post-hoc analysis of study C017 in patients grouped by mechanism of action of concomitant antiseizure medications. Seizure. 2022.

Conflitto di interesse:

Gli autori dichiarano di avere conflitto di interesse

Parole chiave:

crisi epilettica focale, efficacia, sicurezza, antiepilettici.

Rischio oncologico e cardiovascolare con tofacitinib nell'artrite reumatoide

A cura della Dott.ssa Federica Fraenza

L'artrite reumatoide è una malattia infiammatoria sistemica, cronica e immuno-mediata, i cui trattamenti farmacologici comprendono i farmaci antireumatici modificanti la malattia sintetici convenzionali (DMARD), i DMARD biologici, come gli inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNF) e DMARD sintetici mirati. Tuttavia, tali farmaci sono associati a eventi avversi potenzialmente gravi. Tofacitinib, un DMARD sintetico mirato che inibisce selettivamente la Janus chinasi (JAK)1, la JAK3 e la JAK2, è stato approvato per il trattamento dell'artrite reumatoide dalla Food and Drug Administration (FDA) alle dosi di 5 mg/2 volte die o 11 mg/1 volta die (formulazione a rilascio prolungato). Durante lo sviluppo del farmaco, sono stati osservati aumenti dei livelli sierici di lipidi e dell'incidenza di tumori, compreso il linfoma, pertanto la FDA ha richiesto la conduzione di uno studio prospettico di sicurezza per confrontare il tofacitinib con altri inibitori del TNF.

Nel presente lavoro sono riportati i risultati della sorveglianza Oral Rheumatoid Arthritis Trial

(ORAL), uno studio randomizzato, post-autorizzativo e di non inferiorità volto a valutare la sicurezza e l'efficacia di tofakinib rispetto a un inibitore del TNF in pazienti con artrite reumatoide di età pari o superiore a 50 anni e con almeno un fattore di rischio cardiovascolare aggiuntivo. Questo studio di non inferiorità ha valutato l'ipotesi che il rischio di eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE) o tumori non sarebbe almeno 1,8 volte superiore con tofakinib rispetto a un inibitore del TNF in questa popolazione di pazienti.

Sono stati arruolati pazienti con artrite reumatoide attiva, nonostante il trattamento con metotrexato, di età pari o superiore a 50 anni e con almeno un fattore di rischio cardiovascolare (fumo, ipertensione, livello di colesterolo HDL<40 mg/dl, diabete mellito, storia familiare di malattia coronarica prematura, ecc.). Un criterio di esclusione chiave era la presenza di cancro o una storia di cancro pregresso, ad eccezione del cancro della pelle non melanoma adeguatamente trattato.

La sorveglianza ORAL è uno studio randomizzato, in aperto, di non inferiorità, di fase 3b-4 con endpoint di sicurezza. I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1:1, a ricevere tofakinib per via orale in open label alla dose di 5 mg o 10 mg due volte al giorno o un inibitore del TNF per via sottocutanea (adalimumab a una dose di 40 mg ogni 2 settimane [in Nord America] o etanercept alla dose di 50 mg una volta alla settimana [nel resto del mondo]). La somministrazione del metotrexato è stata portata avanti, a meno che la modifica non fosse clinicamente indicata. Il primo paziente è stato arruolato a marzo 2014. A febbraio 2019, la dose di tofakinib da 10 mg due volte al giorno è stata ridotta a 5 mg/2 volte die, dopo che il comitato di monitoraggio dei dati e della sicurezza ha rilevato una maggiore frequenza di embolia polmonare e mortalità tra i pazienti che ricevevano tofakinib a una dose di 10 mg/2 volte die, rispetto a quelli che ricevono un inibitore del TNF o tofakinib 5 mg/2 volte die.

Gli endpoint primari dello studio erano l'insorgenza di MACE (morte per cause cardiovascolari, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale) e di tumori, escluso il cancro della pelle non melanoma. Gli endpoint secondari di sicurezza includevano eventi avversi di particolare interesse (infezioni gravi, infezioni opportunistiche, inclusi herpes zoster e tubercolosi, eventi epatici, decessi per qualsiasi causa ecc.), eventi avversi gravi, anomalie di laboratorio clinicamente significative, eventi avversi che portano all'interruzione permanente o temporanea del farmaco in studio, malattia polmonare interstiziale e perforazioni gastrointestinali. Gli endpoint secondari di efficacia e gli esiti riportati dai pazienti sono stati valutati al basale e alle visite di follow-up programmate.

Affinché lo studio abbia una potenza >80%, è stato calcolato che circa 4000 pazienti, con 1500 o più pazienti che completavano 3 anni di follow-up, dovevano raggiungere il numero di eventi prestabilito: 103 MACE e 138 tumori, supponendo che i tassi erano rispettivamente 1,0 e 1,1 eventi/100 anni-paziente. La durata stimata dello studio era di 5 anni. Sono stati stimati i rapporti di rischio per ciascuna dose di tofakinib rispetto a un inibitore del TNF, con intervalli di confidenza al 95% a due code. La non inferiorità verrebbe mostrata se il limite superiore dell'intervallo di confidenza al 95% a due code per l'hazard ratio fosse inferiore a 1,8 per le dosi combinate di tofakinib rispetto a un inibitore del TNF (confronto primario) o inferiore a 2,0 per tofakinib a una dose di 10 mg/2 volte die, rispetto a una dose di 5 mg/1 volta die (confronto secondario). Gli endpoint di sicurezza sono stati valutati nella popolazione che includeva tutti i pazienti che erano stati sottoposti a randomizzazione e che avevano ricevuto almeno una dose di un farmaco sperimentale. Per i MACE, il tempo di censura primario era 60 giorni dall'ultima dose di prova, definito come il tempo dalla prima dose di un farmaco sperimentale fino alla fine del periodo di rischio. Per i tumori, invece, il tempo di censura primario era il tempo totale, definito come il tempo dalla prima dose di un farmaco sperimentale fino all'ultima data di contatto, cioè l'ultima delle seguenti: la data di inizio di un evento avverso, la data di fine di un evento avverso, la data dell'ultima visita di prova, la data di ritiro, la data di contatto telefonico o la data di morte.

Lo studio è stato condotto in 323 centri di 30 Paesi da marzo 2014 a luglio 2020. Dei 6559 pazienti sottoposti a screening, 4362 sono stati randomizzati e hanno ricevuto un farmaco sperimentale: 1455 hanno ricevuto tofakinib alla dose di 5 mg/2 volte die, 1456 hanno ricevuto tofakinib alla dose di 10 mg/2 volte die e 1451 hanno ricevuto un inibitore del TNF. Le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti al basale erano generalmente simili tra i gruppi in studio. Al basale, il 31% dei pazienti aveva 65 anni o più, la durata media della malattia era superiore a 10 anni e il 48,2% dei pazienti non aveva mai fumato.

Durante un follow-up mediano di 4 anni, l'incidenza di MACE è stata maggiore con le dosi combinate di tofacitinib (3,4%) rispetto a un inibitore del TNF (2,5%). La non inferiorità non è stata mostrata per le dosi combinate di tofacitinib rispetto a un inibitore del TNF perché il limite superiore dell'intervallo di confidenza al 95% era maggiore di 1,8. Nel confronto tra le dosi di tofacitinib, è stata mostrata la non inferiorità per tofacitinib a una dose di 10 mg/2 volte die rispetto a 5 mg/2 volte die, perché il limite superiore del 95% di confidenza l'intervallo era inferiore a 2,0. I casi più comuni di MACE sono stati infarto miocardico non fatale con tofacitinib e ictus non fatale con un inibitore del TNF.

In un periodo di 5,5 anni, la probabilità cumulativa stimata di MACE era del 5,8% con le dosi combinate di tofacitinib e del 4,3% con un inibitore del TNF, mentre la probabilità cumulativa stimata di infarto miocardico non fatale era rispettivamente del 2,2% e dello 0,7%. Nell' analisi per sottogruppo, i tassi di incidenza di MACE erano più elevati nei gruppi di pazienti di età pari o superiore a 65 anni e, in tale sottogruppo, più elevati con entrambe le dosi di tofacitinib rispetto a un inibitore del TNF.

Analogamente, durante un follow-up mediano di 4 anni, l'incidenza di tumori è stata maggiore con le dosi combinate di tofacitinib (4,2%) rispetto a un inibitore del TNF (2,9%). La non inferiorità non è stata mostrata per le dosi combinate di tofacitinib rispetto a un inibitore del TNF perché il limite superiore dell'intervallo di confidenza del 95% era maggiore di 1,8. Nel confronto tra le dosi di tofacitinib, è stata mostrata la non inferiorità per 10 mg/2 volte die rispetto a 5 mg/2 volte die, perché il limite superiore dell'intervallo di confidenza al 95% era inferiore a 2,0. I tumori più comuni erano il cancro del polmone con tofacitinib e il cancro della mammella con un inibitore del TNF. In un periodo di 5,5 anni, la probabilità cumulativa stimata di tumori è stata del 6,1% con le dosi combinate di tofacitinib e del 3,8% con un inibitore del TNF. I tassi di incidenza del cancro erano più elevati tra i pazienti di età pari o superiore a 65 anni, più alto con tofacitinib rispetto a un inibitore del TNF e più alto tra i pazienti del Nord America rispetto a quelli del resto del mondo.

Gli eventi avversi più frequenti e gravi emersi o peggiorati durante il trattamento rientravano nella SOC "Infezioni e Infestazioni" e comprendevano: infezioni del tratto respiratorio superiore, bronchite, infezioni del tratto urinario e polmonite. Le infezioni gravi erano più frequenti con tofacitinib alla dose di 10 mg/2 volte die, rispetto a un inibitore del TNF, mentre le infezioni opportunistiche accertate (inclusi herpes zoster e tubercolosi) erano più frequenti con entrambe le dosi di tofacitinib rispetto a un inibitore del TNF. Anche gli eventi epatici sono stati più frequenti con tofacitinib alla dose di 10 mg/2 volte die, rispetto a un inibitore del TNF, principalmente a causa di maggiori anomalie nei test di funzionalità epatica con tofacitinib rispetto a un inibitore del TNF. Il carcinoma cutaneo non melanoma era più frequente con entrambe le dosi di tofacitinib rispetto a un inibitore del TNF, mentre la tromboembolia venosa e la morte per qualsiasi causa erano più frequenti con tofacitinib alla dose di 10 mg/2 volte die rispetto a un inibitore del TNF. Gli eventi avversi di particolare interesse sono stati generalmente simili tra le due dosi di tofacitinib, ad eccezione di infezioni gravi, eventi epatici accertati, embolia polmonare e tromboembolismo venoso, che erano più frequenti con la dose di 10 mg/2 volte die.

Relativamente al profilo di efficacia, questa è stata simile tra i trattamenti, con diminuzioni (miglioramenti) del punteggio SDAI e del punteggio HAQ-DI e aumenti dell'incidenza di bassa attività di malattia e remissione osservati dal mese 2 (prima valutazione post-basale) e sostenuti fino al completamento dello studio.

Nello studio ORAL, che includeva pazienti con artrite reumatoide di età pari o superiore a 50 anni e con almeno un fattore di rischio cardiovascolare aggiuntivo, MACE e tumori si sono verificati più spesso con tofacitinib rispetto a un inibitore del TNF. Per MACE e tumori, inoltre, non è stata mostrata la non inferiorità delle dosi combinate di tofacitinib rispetto a un inibitore del TNF. Tali risultati mostrano, pertanto, che in seguito alla somministrazione di tofacitinib vi è un rischio più elevato di sviluppare MACE e tumori rispetto agli inibitori del TNF. L'efficacia di entrambi, invece, era simile in più outcomes.

Riferimento bibliografico:

Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R, Rivas JL, Germino R, Menon S, Sun Y, Wang C, Shapiro AB, Kanik KS, Connell CA; ORAL Surveillance Investigators. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2022 Jan 27;386(4):316-326.

Conflitto di interesse:

gli autori dichiarano conflitto di interesse.

Parole chiave:

artrite reumatoide, cancro, inibitori TNF, tofacitinib, DMARD

Efficacia di una nuova formulazione a base di curcumina nel trattamento dell'edema maculare: risultati di uno studio osservazionale

A cura della Prof.ssa Lara Testai

L'edema maculare è una delle più frequenti conseguenze delle uveiti sia di natura infettiva che non infettiva. Il trattamento dell'edema maculare causato da uveiti non infettive (NIUME) richiede solitamente l'uso di farmaci anti-infiammatori non steroidei per via topica o farmaci immunosoppressori o più frequentemente steroidei per via sistemica, che grazie all'inibizione della cascata dell'acido arachidonico, sono capaci di ritardare il deterioramento delle tight-junctions endoteliali e bloccare le alterazioni della permeabilità della barriera emato-retinica. Tuttavia, gli effetti indesiderati che questi trattamenti farmacologici possono provocare sono importanti ed includono cataratta e innalzamento della pressione intraoculare, fino a danno permanente a livello dei fotorecettori con perdita della acuità visiva. In questo ambito curcumina, polifenolo presente nel rizoma di Curcuma longa L., potrebbe essere interessante per le proprietà anti-ossidanti e anti-infiammatorie, infatti è in grado di indurre una up-regulation di vari fattori coinvolti nella regolazione della permeabilità della parete vasale e d'altra parte sopprimere l'espressione di mediatori pro-infiammatori. Purtroppo, a causa della sua ridotta solubilità in acqua, presenta una scarsa bioaccessibilità sistemica e anche oculare. In questo studio osservazionale è stata presa in considerazione una formulazione innovativa a base di curcumina dispersa in un carrier idrofilico. Sulla base dei test pre-clinici eseguiti, tale formulazione consente una maggiore permeazione attraverso il sangue e la retina, dopo somministrazione orale.

Sulla base di queste premesse, sono stati arruolati 26 pazienti con una diagnosi di NIUME trattati con prednisone ($n=11$) o in add-on con le capsule di curcumina in carrier idrofilico ($n=15$, 60mg/2 volte al die). L'integrazione con curcumina, che è risultata sicura e ben tollerata dai pazienti, è stata eseguita per 6 mesi in combinazione con prednisone e 6 mesi da sola dopo l'interruzione del corticosteroide.

Gli autori dello studio hanno analizzato diversi parametri al baseline (t0), a 3 (t3), 6 (t6) e 12 (t12) mesi dopo l'inizio del trattamento con curcumina. Tra i parametri presi in esame, il valore di BCVA, ossia la migliore acuità visiva corretta e CMT, ossia lo spessore maculare centrale rappresentavano gli endpoint primari. In particolare, gli occhi dei pazienti trattati con la formulazione a base di curcumina hanno mostrato un miglioramento significativo della BCVA media rispetto al basale a t6 e t12; al contempo il valore di CMT è diminuito da una media di 320 μm (t0) a 278 μm (t6; $p \leq 0,05$) e 272 μm (t12; $p \leq 0,01$), indicativo di una riduzione dell'edema. Gli stessi parametri registrati nei pazienti del gruppo di controllo (trattati con la terapia a base di prednisone) sono risultati stabili e non significativamente diversi rispetto al t0. Gli outcomes secondari, ossia la zona vascolare foveale (FAZ) e la pressione intraoculare (IOP) mostravano un trend di miglioramento, senza raggiungere la significatività statistica.

In conclusione, sebbene lo studio necessiti di ulteriori conferme su più larga scala, emerge che il trattamento add-on con la nuova formulazione a base di curcumina alla terapia standard con prednisone, può promuovere un più rapido miglioramento anatomico e funzionale dell'occhio rispetto al solo trattamento standard e quindi lo studio suggerisce che l'utilizzo di questa supplementazione potrebbe essere razionale e utile nel contesto della NIUME.

Parole chiave:

edema maculare uveitico non-infettivo, biodisponibilità, Curcuma longa L., acuità visiva, spessore maculare centrale.

Fonte:

Allegri P, Rosa R, Masala A, Rissotto R, Rissotto F, Crivelli MG, Peri S. Clinical effectiveness of a new oral curcumin formulation in acute non- infectious uveitic macular edema: a 12-month observational study. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2022 Jan;26(1):46-53. doi: 10.26355/eurrev_202201_27746.

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.ssa Annalisa Capuano (Università della Campania)

Coordinatori Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova)

Web Editor Dott. Federico Casale (Università di Torino)

Hanno contribuito a Dott.ssa Raffaella Di Napoli (Università della Campania)
questo numero: Dott.ssa Federica Fraenza (Università della Campania)
Dott.ssa Barbara Stelitano (Università della Campania)
Prof.ssa Lara Testai (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 redazione 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 comunque 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.