

AperTO - Archivio Istituzionale Open Access dell'Università di Torino

Alentuzumab vs interferone β 1a nella sclerosi multipla iniziale: Campth-1H in Multiple Sclerosis (CAMMS223) trial

This is the author's manuscript

Original Citation:

Availability:

This version is available <http://hdl.handle.net/2318/130208> since

Terms of use:

Open Access

Anyone can freely access the full text of works made available as "Open Access". Works made available under a Creative Commons license can be used according to the terms and conditions of said license. Use of all other works requires consent of the right holder (author or publisher) if not exempted from copyright protection by the applicable law.

(Article begins on next page)



Newsletter numero 25 del 15.11.2008

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

- **Effetto del candesartan sulla prevenzione, progressione e regressione della retinopatia diabetica: i risultati dei 3 studi randomizzati vs placebo *Diabetic REtinopathy Candesartan Trials (DIRECT)-Prevent 1, DIRECT-Protect 1 e DIRECT-Protect 2***
- **Outcome cardiovascolari nei trial sugli ipoglicemizzanti orali: una revisione sistematica**
- **Revisione sistematica: confronto efficacia-sicurezza delle preparazioni premiscelate degli analoghi dell'insulina nel diabete di tipo 2**
- **Aggiunta di insulina lispro protamina neutra o di insulina glargine ad una terapia orale per il diabete di tipo 2 in pazienti con controllo glicemico sub-ottimale**
- **Studio fattoriale randomizzato, controllato con placebo sull'uso di aspirina e agenti antiossidanti in pazienti affetti da diabete e arteriopatia periferica asintomatica: lo studio POPADAD (*prevention of progression of arterial disease and diabeteis*)**
- **Vareniclina e “ideazioni suicidarie”: una nuova era della farmacovigilanza**
- **Prescrizione di farmaci in gravidanza: uno studio basato sulla popolazione nella Regione Emilia-Romagna**
- **Discinesia tardiva e decorso della schizofrenia a tre anni: risultati di un ampio studio, prospettico, “naturalistico”**
- **Normativa in materia di sicurezza per i prodotti biologici approvati negli Stati Uniti e nell'Unione europea**
- **Alentuzumab vs interferone β 1a nella sclerosi multipla iniziale: *Camph-1H in Multiple Sclerosis (CAMMS223) trial***

Effetto del candesartan sulla prevenzione, progressione e regressione della retinopatia diabetica: i risultati dei 3 studi randomizzati vs placebo *Diabetic REtinopathy Candesartan Trials* (DIRECT)-Prevent 1, DIRECT-Protect 1 e DIRECT-Protect 2

A cura delle Dott.sse Arianna Carolina Rosa e Elisa Benetti

Il programma DIRECT (*J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2002; 3: 255-61; *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2005; 6: 25-32) consiste in tre studi clinici separati, multicentrici (309 centri di 30 Paesi quali Russia, Europa tra cui l'Italia, Sud Africa, Israele, Canada e Oceania), randomizzati, in doppio cieco vs placebo, disegnati per valutare se il candesartan riduce l'incidenza (DIRECT-Prevent 1) o la progressione (DIRECT-Protect 1) di retinopatia in pazienti con diabete di tipo 1 e la progressione e la regressione di retinopatia nei pazienti con diabete di tipo 2 (DIRECT-Protect 2).

Sono stati arruolati, tra agosto 2001 e marzo 2008, 5231 pazienti di ambo i sessi con diabete di tipo 1 (DIRECT-Prevent 1 e DIRECT-Protect 1; età alla diagnosi <36 anni e uso continuativo di insulina entro 1 anno dalla diagnosi; n=3326) o diabete di tipo 2 (DIRECT-Protect 2; età all'insorgenza ≥ 36 anni e senza necessità di trattamento continuativo con insulina nel primo anno dalla diagnosi; n=1905, età compresa tra 37 e 75 anni e durata di diabete 1-20 anni); normoalbuminurici (velocità di escrezione dell'albumina <20 $\mu\text{g}/\text{min}$, almeno in una delle due raccolte notturne di urina) e normotensivi (valori di pressione sanguigna $\leq 130/85$ mmHg), o, per il solo DIRECT-Protect 2, in trattamento con antipertensivi (β -bloccanti, diuretici, calcio antagonisti; n=1180), ad eccezione degli inibitori del sistema renina-angiotensina, e con valori di pressione sanguigna $\leq 160/90$ mmHg. Inoltre, i pazienti del DIRECT-Protect 2 dovevano avere una retinopatia diabetica non proliferativa da lieve a moderatamente grave, punteggio della scala utilizzata nell'*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS-*Ophthalmology* 1991; 98: 786-806; *Ophthalmology* 1991; 98: 823-33) compreso tra 20/10 e 47/27. Criteri di esclusione sono stati: condizioni oculari che precludessero l'acquisizione di fotografie della retina analizzabili (es. cataratte dense e glaucoma ad angolo aperto o chiuso); malattie cardiache da valvole stenotiche; storia di infarto del miocardio; ictus; gravidanza o allattamento; insufficienza renale (creatinina serica ≥ 110 $\mu\text{mol}/\text{L}$ nelle donne e ≥ 130 $\mu\text{mol}/\text{L}$ negli uomini). Nello studio DIRECT-Protect 2 sono stati esclusi anche i pazienti con edema maculare e retinopatia proliferativa. I pazienti con diabete di tipo 1 con retinopatia sono stati assegnati al DIRECT-Protect 1 (n=1905; età 18-55; diabete da 1 a 20 anni; valore di ETDRS 20/10-47/47), gli altri al DIRECT-Prevent 1 (n=1421; età 18-50; diabete da 1 a 15 anni; valore di ETDRS 10/10).

I pazienti di tutti e 3 gli studi sono stati randomizzati a placebo (n=710 DIRECT-Prevent 1; n=954 DIRECT-Protect 1 e DIRECT-Protect 2) o a candesartan 16 mg 1 volta/die (n=711 DIRECT-Prevent 1; n=951 DIRECT-Protect 1 e DIRECT-Protect 2); dopo 1 mese di trattamento la dose è stata raddoppiata ad una singola di 32 mg/die (n=533, 752, 818 per DIRECT-Prevent 1, DIRECT-Protect 1 e DIRECT-Protect 2, rispettivamente). Durante lo studio poteva essere effettuato un aggiustamento posologico a 16 mg o 8 mg.

Gli end point primari sono stati l'incidenza (DIRECT-Prevent 1), definita come variazione di almeno due livelli della scala ETDRS (almeno un livello per entrambi gli occhi o due livelli in un occhio e nessuna variazione nell'altro) e la progressione (DIRECT-Protect 1 e DIRECT-Protect 2), variazione di almeno tre livelli della scala ETDRS (almeno due livelli in un occhio e uno nell'altro o tre livelli in un occhio e nessun cambiamento nell'altro) della retinopatia diabetica.

Gli end point secondari, valutati per DIRECT-Protect 1 e DIRECT-Protect 2, sono stati la progressione a retinopatia diabetica proliferativa e/o lo sviluppo di edema maculare clinicamente significativo; inoltre, per DIRECT-Protect 2, è stata valutata la regressione della retinopatia (riduzione di almeno tre o più livelli della scala ETDRS dal basale al follow-up o di almeno due livelli in due visite consecutive). Un ulteriore outcome predefinito è stato la variazione globale del

livello di retinopatia dal basale all'ultima visita. La durata del follow-up, fissata ad almeno 4 anni, è stata in media 4,8 anni per DIRECT-Protect 1 e 4,7 anni per gli altri due studi.

L'incidenza di retinopatia è stata del 25% (n=178) nel gruppo candesartan e del 31% (n=217) in quello placebo, con conseguente riduzione del rischio relativo del 18% nei trattati con candesartan (HR 0,82; 95% CI, 0,67-1,00; p=0,0508). I risultati dell'analisi post-hoc, condotta per valutare l'incidenza definita come variazione di tre o più livelli dal basale, hanno rilevato valori di HR di 0,65 (95% CI, 0,48-0,87; p=0,0034) attenuati, ma ancora significativi, dopo l'aggiustamento per le caratteristiche di base (HR 0,71; 95% CI, 0,53-0,95; p=0,046). La progressione della retinopatia si è verificata nel 13% dei pazienti per entrambi i gruppi (127 vs 124 rispettivamente per candesartan e placebo; HR 1,02; 95% CI, 0,80-1,31; p=0,85) per DIRECT-Protect 1, e nel 17% (n=161) dei trattati con candesartan vs il 19% (n=182) di quelli con placebo (HR 0,87, 95% CI, 0,70-1,08; p=0,20) per DIRECT-Protect 2.

Il raggiungimento degli end point secondari comuni è stato simile nei due gruppi sia per DIRECT-Protect 1 (n=110, 12% candesartan vs n=107, 11% placebo) che per DIRECT-Protect 2 (n=192, 20% candesartan vs n=193, 20% placebo).

Per quanto riguarda i livelli di ETDRS, è stato più probabile un loro miglioramento nel gruppo candesartan per tutti e 3 gli studi (odds 1,16; 95% CI, 1,05-1,30; p=0,0048, odds 1,12; 95% CI, 1,01-1,25; p=0,0264, e odds 1,17; 95% CI, 1,05-1,30; p=0,003 per DIRECT-Prevent 1, DIRECT-Protect 1 e DIRECT-Protect 2, rispettivamente).

La regressione della retinopatia, valutata per il solo DIRECT-Protect 2, si è verificata nel 19% (n=180) del gruppo candesartan vs il 14% (n=136) di quello placebo, con un incremento pari al 34% (p=0,009) in seguito a trattamento attivo. L'effetto del trattamento è stato significativo nei pazienti con retinopatia lieve, ma non in quelli con retinopatia da moderata a moderatamente severa (p=0,064). Gli eventi avversi sono stati simili nei due gruppi. I più comuni sono stati nasofaringiti, ipoglicemia, ipotensione e cefalea nel DIRECT-Prevent 1 e nel DIRECT-Protect 1; ipertensione, cefalea, influenza e dolore agli arti nel DIRECT-Protect 2.

Gli autori affermano che lo studio non ha raggiunto la potenza sufficiente perché il raggiungimento degli end point primari sia accettato come indicazione. Inoltre, non è stato in grado di identificare il meccanismo con cui i sartani possono influenzare la regressione della retinopatia diabetica. L'effetto potrebbe in parte essere dovuto alla riduzione del processo essudativo che si verifica nello stadio precoce della retinopatia, indicando così che il trattamento con sartani è più efficace negli stadi precoci della malattia.

Il candesartan si è dimostrato efficace nel ridurre l'incidenza, ma non la progressione, di retinopatia nei pazienti con diabete di tipo 1. Nei pazienti con diabete di tipo 2, il farmaco può indurre un miglioramento della retinopatia lieve-moderata.

In conclusione, gli autori sostengono che l'uso dei sartani dovrebbe essere preso in considerazione per il trattamento di pazienti con una glicemia difficile da controllare e, più generalmente, in quelli ad alto rischio di complicanze vascolari. Tuttavia, sarebbe necessario effettuare studi a più lungo termine in pazienti con malattie vascolari più gravi per determinare l'effetto dei sartani nel diabete.

L'editoriale di accompagnamento, sottolinea che la retinopatia è anche un marker di più diffusa patologia sistemica micro- e macrovascolare, inclusi ictus, coronaropatia e insufficienza cardiaca; inoltre, il controllo sistemico della glicemia e della pressione sanguigna potrebbe portare ad un maggior beneficio a lungo termine, riducendo la morbilità della retinopatia diabetica per entrambi i tipi di diabete.

Infine, gli editorialisti evidenziano che i 3 studi DIRECT suggeriscono un effetto benefico globale del candesartan nel ridurre la retinopatia nel diabete di tipo 1 e 2, anche se non è stato raggiunto

nessun end point primario predefinito, sottolineando che il messaggio principale è che solo la retinopatia allo stadio iniziale può trarre un potenziale miglioramento dal trattamento con candesartan.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato da AstraZeneca e Takeda.

Parole chiave: candesartan, retinopatia diabetica, DIRECT-Prevent 1/Protect 1/Protect 2.

Riferimenti bibliografici

Chaturvedi N et al. Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebo-controlled trials. *Lancet* 2008; 372: 1394-402.

Sjolie AK et al. Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT-Protect 2): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1385-93.

Mitchell P, Wong TY. DIRECT new treatments for diabetic retinopathy. *Lancet* 2008; 372: 1361-3.

Outcome cardiovascolari nei trial sugli ipoglicemizzanti orali: una revisione sistematica

A cura della Dott.ssa Alessandra Russo

Attualmente è disponibile un'ampia varietà di ipoglicemizzanti orali per il trattamento del diabete di tipo 2. I trial clinici che hanno esaminato l'efficacia degli ipoglicemizzanti, vecchi e nuovi, hanno focalizzato l'attenzione su outcome clinici intermedi, come le variazioni dei livelli di emoglobina glicosilata (HbA1c), i lipidi serici e la pressione arteriosa. Il miglioramento del controllo glicemico riduce l'incidenza di patologie microvascolari e potenzialmente di quelle macrovascolari tuttavia, rimangono ancora poco chiari gli effetti specifici degli ipoglicemizzanti orali sul rischio cardiovascolare.

L'obiettivo di questa revisione sistematica era valutare il rischio di malattia cardiovascolare fatale e non e la mortalità da tutte le cause, includendo tutti gli RCT pubblicati sugli ipoglicemizzanti orali (sulfaniluree di II generazione, biguanidi, glitazoni e meglitinidi). L'ipotesi da dimostrare era la sostanziale equivalenza rispetto al rischio cardiovascolare tra i farmaci più recenti (glitazoni e meglitinidi) ed i principi attivi più vecchi (metformina e sulfaniluree di II generazione), visti gli effetti simili sui livelli di HbA1c documentati da una precedente revisione sistematica (*Bolen S et al. Ann Intern Med* 2007; 147: 386-99).

Tramite una ricerca sui database di Medline (1966-19 gennaio 2006), EMBASE (1974-19 gennaio 2006) e Cochrane Central Register of Controlled Trials (dal 1966 al volume 4 del 2005), sono stati selezionati gli studi che valutavano i benefici e i rischi associati agli ipoglicemizzanti orali approvati dalla FDA, disponibili negli USA fino al 1 gennaio 2006. Sono stati inclusi gli studi sulle terapie combinate comunemente utilizzate, come metformina, sulfaniluree di II generazione e glitazoni (*). Sono stati esclusi gli studi che valutavano le associazioni di 3 antidiabetici e quelli sulle sulfaniluree di I generazione, perchè poco prescritte, così come gli inibitori dell'alfa-glucosidasi perchè già analizzati in precedenza e raramente impiegate in USA. Inoltre, sono stati esclusi gli studi che non riportavano la morbilità e la mortalità cardiovascolare e da tutte le cause e i trial con una durata <3 mesi o in cui la dimensione totale del campione era <40 pazienti.

La qualità degli studi è stata valutata tramite la scala Jadad (*Jadad AR et al. Control Clin Trials* 1996; 17: 1-12); se le malattie cardiovascolari non erano un end point primario, la qualità degli eventi avversi relativi ad esiti cardiovascolari è stata stimata tramite una scala di 4 punti sulla base delle linee guida della FDA e del CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*) su come riportare le reazioni avverse.

Su un totale di 142 RCT pubblicati, solo 40 riportavano dei dati sugli eventi cardiovascolari e/o sulla mortalità. In questi studi, la maggior parte dei quali condotti negli USA o nel Regno Unito. L'età media dei pazienti era compresa tra 52 e 69 anni, il livello medio di HbA1c al basale variava dal 6,2% al 10,2%. In 27 di questi studi, la durata era <1 anno e 28 erano stati finanziati da industrie farmaceutiche.

Nella maggior parte degli studi, gli esiti cardiovascolari erano registrati come eventi avversi e non come outcome primari o secondari del trial tranne che nello studio PROactive (*Dormandy JA et al. Lancet 2005; 366: 1279-89*) e nell'UKPDS (*UK Prospective Diabetes Study Group. Lancet 1998; 352: 837-853 e Lancet 1998; 352: 854-65*).

Su circa 4000 soggetti ed una media di 10,7 anni di follow-up, l'UKPDS rappresenta il più grande trial sugli ipoglicemizzanti pubblicato in letteratura. L'UKPDS 33 ha confrontato gli effetti del controllo intensivo della glicemia mediante sulfaniluree o insulina vs il trattamento convenzionale sul rischio di complicanze micro e macrovascolari.

Tra i due bracci, la differenza mediana dei livelli di HbA1c era pari allo 0,9% ed è stato dimostrato che, rispetto alla terapia convenzionale, il controllo intensivo con una sulfanilurea o insulina riduce in misura sostanziale il rischio di outcome microvascolari. I risultati sulle complicanze macrovascolari sono stati invece più ambigui, senza differenze statisticamente significative per quanto riguarda lo stroke o l'end point combinato di amputazione o morte decesso da vasculopatia periferica, ma con una riduzione del 16% dell'infarto del miocardio, al limite della significatività statistica ($p=0,052$).

Nello studio UKPDS 34, una prima analisi ha confrontato metformina, clorpropamide, gliburide e insulina, mentre successivamente il braccio trattato con la sulfanilurea è stato confrontato all'associazione in prima linea di metformina+sulfanilurea. I risultati principali relativi al confronto indiretto non hanno evidenziato alcuna differenza sugli esiti cardiovascolari.

Nei soggetti in sovrappeso, rispetto al trattamento convenzionale, soltanto la metformina ha mostrato una riduzione statisticamente significativa del 36% della mortalità da tutte le cause e del 39% dell'infarto miocardico. Inoltre, l'associazione di metformina+sulfanilurea ha mostrato un inatteso aumento, statisticamente significativo, del 60% della mortalità da tutte le cause rispetto alla sulfanilurea da sola. Lo studio UKPDS è stato condotto prima dell'introduzione dei glitazoni.

Lo studio PROactive, condotto su oltre 5000 pazienti, con un follow-up medio di poco meno di 3 anni, è stato disegnato per valutare se il trattamento con pioglitazone, in associazione alla terapia antidiabetica in corso, riduceva il rischio cardiovascolare rispetto al placebo. Questo studio ha mostrato una riduzione non significativa dell'end point composito primario (riduzione del 10% del RR; $p=0,10$) e una diminuzione statisticamente significativa dell'end point secondario principale rappresentato dalla mortalità da tutte le cause, dall'infarto miocardico non fatale e dallo stroke (riduzione del 16% del RR; $p=0,03$).

Nella revisione, il confronto più consistente è stato quello tra metformina e qualsiasi comparator (altro antidiabetico orale o placebo/dieta) mediante il contributo dei dati aggregati di 7 trial ($n=11.986$) per la stima della morbilità cardiovascolare (OR 0,85; 95% CI 0,69-1,05), di 6 studi ($n=11.385$) per la mortalità cardiovascolare (0,74; 0,62-0,89) e di 9 studi ($n=13.046$) per la mortalità da tutte le cause (0,81; 0,60-1,08). Per nessun altro antidiabetico orale sono state osservate associazioni statisticamente significative relative ai parametri valutati.

Nell'analisi sulle sulfaniluree, lo studio UKPDS ha avuto una notevole influenza (>500 soggetti e la maggior parte degli eventi). Quando questo studio è stato escluso, i risultati sono rimasti non significativi ma gli intervalli di confidenza erano sostanzialmente più ampi, riflettendo l'imprecisione degli altri trial. Lo stesso si può affermare per l'influenza del PROactive sull'analisi sul pioglitazone: quando lo studio è stato escluso i risultati rimanevano non significativi ma molto meno precisi.

Il rosiglitazone è stato l'unico ipoglicemizzante orale associato ad aumento della morbilità e della mortalità cardiovascolari e della mortalità da tutte le cause (tutti gli OR >1); tuttavia, nessuna di

queste stime si è rivelata statisticamente significativa (OR 1,68; 0,92-3,06), probabilmente a causa delle piccole dimensioni del campione e del numero limitato di studi inclusi.

La revisione ha dimostrato che la metformina, rispetto ad altri antidiabetici orali e al placebo, ha determinato una riduzione statisticamente significativa della mortalità cardiovascolare (OR 0,74; 95% CI 0,62-0,89), mentre i risultati relativi alla morbilità cardiovascolare e alla mortalità da tutte le cause erano simili ma non statisticamente significativi.

Il rosiglitazone, sia rispetto ad altri antidiabetici sia vs placebo, è stato l'unico principio attivo ad essere associato ad un aumento della morbilità e della mortalità cardiovascolare, anche se questi risultati non erano statisticamente significativi.

In letteratura, non sono state rilevate altre differenze nel rischio cardiovascolare tra i diversi ipoglicemizzanti orali comunemente impiegati. Tuttavia, la scarsa qualità e l'inconsistente segnalazione di eventi avversi, oltre alla mancanza di studi a lungo termine, rendono difficile trarre delle conclusioni certe.

() I confronti erano rappresentati da metformina vs qualsiasi comparator (antidiabetico orale o placebo/dieta) oppure vs qualsiasi sulfanilurea combinata con metformina; qualsiasi sulfanilurea vs qualsiasi comparator oppure vs qualsiasi sulfanilurea combinata con metformina; rosiglitazone vs qualsiasi comparator; rosiglitazone+metformina vs metformina da sola; pioglitazone vs qualsiasi comparator; una meglitinide vs qualsiasi comparator.*

L'editoriale di accompagnamento sottolinea che la revisione su riportata, anche se ben costruita, non può fornire informazioni migliori rispetto alla qualità degli studi che include. Inoltre, non è chiaro se si arrivi più vicino alla verità aggregando i risultati di ampi trial clinici ben costruiti, che misurano in modo specifico gli outcome di interesse, con quelli di studi più piccoli, in cui gli esiti sono raccolti in modo più informale.

Alla fine, in parte a causa delle informazioni limitate sugli studi generalmente a breve termine inclusi in questa e in altre metanalisi, le conclusioni tratte saranno deludenti per gli operatori sanitari che desiderano una chiara risposta alla domanda “Il farmaco è sicuro?” Questa metanalisi, condotta secondo standard ragionevoli, è costellata da numerosi elementi di criticità.

Le attuali linee guida relative al trattamento ipoglicemizzante continuano ad enfatizzare un trattamento rapido ed aggressivo con l'obiettivo di raggiungere livelli di HbA1c <7%. Riguardo alla scelta dei farmaci, l'algoritmo raccomanda che la terapia con metformina sia introdotta al momento della diagnosi, seguita rapidamente dall'aggiunta di una sulfanilurea, insulina o un glitazone se i livelli di HbA1c non sono <7%.

La presente metanalisi che focalizza l'attenzione sul rischio cardiovascolare sembrerebbe confermare l'algoritmo, enfatizzando l'uso di metformina e sulfaniluree e limitando l'utilizzo dei glitazoni a causa dei costi e del rischio di edema e di insufficienza cardiaca, in particolare per quanto riguarda il rosiglitazone e il potenziale rischio di sviluppare eventi cardiovascolari.

Per ora, l'approccio al diabete di tipo 2 dovrebbe includere la prevenzione della malattia e una terapia con farmaci la cui sicurezza ed efficacia sono dimostrate.

Data l'importanza del ruolo cruciale e dimostrato del controllo glicemico nel miglioramento delle complicanze microvascolari e neuropatiche, è necessario continuare ad enfatizzare il raggiungimento di livelli di HbA1c <7% nei pazienti che probabilmente ne beneficerebbero e l'applicazione aggressiva di altri interventi che riducano il rischio cardiovascolare come dimostrato nei trial clinici.

Conflitto di interesse: nessuno riportato.

Parole chiave: outcome cardiovascolari, ipoglicemizzanti orali, revisione sistematica.

Riferimenti bibliografici

Selvin E et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications. A systematic review. Arch Intern Med 2008; 168: 2070-80.

Nathan DM. Glycemic management of type 2 diabetes. How tight is right and how to get there. Arch Intern Med 2008; 168: 2064-66.

Revisione sistematica: confronto efficacia-sicurezza delle preparazioni premiscelate degli analoghi dell'insulina nel diabete di tipo 2

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

Secondo il National Health Interview Survey, il 28% dei pazienti con diabete di tipo 2 riceve un trattamento a base di insulina, o in monoterapia (16%) o in associazione a ipoglicemizzanti orali (12%) (*National diabetes fact sheet: general information and national estimates on diabetes in the United States, 2005. Atlanta: Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention*). Le formulazioni premiscelate degli analoghi dell'insulina sono costituite da una miscela di analoghi dell'insulina ad azione rapida e forme protaminate ad azione intermedia. Le preparazioni premiscelate di analoghi dell'insulina possono rappresentare un'alternativa migliore rispetto a quelle premiscelate di insulina umana per ottenere un miglior controllo della glicemia, attraverso un minor numero di dosi giornaliere ed una maggiore flessibilità di somministrazione (da 15 minuti prima dei pasti a immediatamente dopo). L'Agency for Healthcare Research and Quality ha commissionato una revisione sistematica degli studi pubblicati in merito alla valutazione dell'efficacia comparativa e della sicurezza di tutte le formulazioni premiscelate degli analoghi dell'insulina autorizzate negli Stati Uniti.

Gli autori di questa revisione hanno condotto una ricerca bibliografica sulle banche dati MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials e CINAHL, dall'approvazione in USA fino al Febbraio 2008. Sono stati esaminati inoltre i riferimenti bibliografici degli articoli inclusi nella revisione, i recenti fascicoli di 13 riviste mediche, i siti web della FDA e dell'EMA e dei registri pubblici sugli studi in corso, tutti i dati non pubblicati provenienti dalle aziende produttrici.

Sono stati inclusi RCT, clinical trial controllati e studi osservazionali con gruppi di controllo nei quali le formulazioni premiscelate degli analoghi delle insuline erano confrontate a farmaci per il diabete di tipo 2 in pazienti adulti e in cui erano valutati esiti clinici (come la mortalità), esiti intermedi (come i livelli di HbA1c) ed eventi avversi (ipoglicemia). Gli studi crossover sono stati utilizzati soltanto per la valutazione degli outcome intermedi e degli eventi avversi. È stata condotta una metanalisi quando i dati erano sufficienti (≥ 2 studi).

Sono stati considerati eleggibili 45 studi che riportavano almeno 1 degli esiti intermedi o gli eventi avversi. Tutti gli studi tranne 2 erano RCT; tra gli RCT 23 erano a gruppi paralleli e 20 in crossover; la durata media del follow-up era di 16 settimane. In totale, la revisione ha incluso 14.603 pazienti, prevalentemente di sesso maschile (52%) con un'età mediana di 59 anni.

Formulazioni premiscelate di analoghi dell'insulina vs analoghi insulinici long-acting

Rispetto agli analoghi dell'insulina a lunga durata d'azione, le preparazioni premiscelate di analoghi dell'insulina sono state meno efficaci nel ridurre la glicemia a digiuno (differenza 0,7 mmol/L; 95% CI 0,3-1,0 mmol/L) ma più efficaci nel ridurre la glicemia post-prandiale (differenza -1,5 mmol/L; da -1,9 a -1,2 mmol/L) e i livelli di HbA1c (differenza -0,39%; da -0,50% a -0,28%). Le formulazioni premiscelate rispetto alle long-acting sono state associate ad una maggiore incidenza di ipoglicemia (OR 2,0; 1,3-3,0) e di aumento di peso (differenza 2 kg; 1,6-3,4 kg).

Formulazioni premiscelate di analoghi dell'insulina vs premiscelate di insulina umana

Le formulazioni premiscelate di analoghi dell'insulina hanno mostrato, rispetto alle preparazioni premiscelate di insulina umana, un'efficacia minore, sebbene non statisticamente significativa, nella riduzione della glicemia a digiuno, effetti sovrapponibili in termini di diminuzione dei livelli di HbA1c e di rischio di ipoglicemia, ma maggiore efficacia nel ridurre l'iperglicemia post-prandiale (differenza -1,1 mmol/L; da -1,4 a -0,7 mmol/L).

Formulazioni premiscelate di analoghi dell'insulina vs altri regimi insulinici

Non è stato possibile giungere ad alcuna conclusione in merito a confronti tra formulazioni premiscelate di analoghi dell'insulina rispetto a insuline ad azione rapida, combinazioni insulina rapida/long-acting, insuline ad azione intermedia, combinazioni insulina rapida/intermedia a causa della frammentarietà dei dati a disposizione.

Formulazioni premiscelate di analoghi dell'insulina vs altri agenti ipoglicemizzanti non insulinici

Rispetto ad altri farmaci ipoglicemizzanti non insulinici, le formulazioni premiscelate di analoghi dell'insulina sono risultate più efficaci nel diminuire sia la glicemia a digiuno (differenza -1,1 mmol/L; da -1,7 a -0,6 mmol/L) sia postprandiale (differenza -2,1 mmol/L; da -3,4 a -0,8 mmol/L) e i livelli di HbA1c (differenza -0,49%; da -0,86% a -0,12%) ma hanno determinato un'incidenza maggiore di ipoglicemia.

Formulazioni premiscelate di analoghi dell'insulina vs altri farmaci ipoglicemizzanti: esiti clinici

Solo 16 RCT hanno valutato gli esiti clinici: 11 studi a gruppi paralleli e 5 in crossover. Non è stata rilevata alcuna differenza statisticamente significativa tra le preparazioni premiscelate di analoghi dell'insulina e altri agenti ipoglicemizzanti in termini di mortalità da tutte le cause, mortalità cardiovascolare e la combinazione degli eventi di morbidità cardiovascolare e mortalità da tutte le cause. Quando tutti questi eventi sono stati considerati insieme, gli OR aggregati hanno suggerito un certo aumento del rischio con gli analoghi dell'insulina tuttavia, tali stime si riferivano a un basso numero di eventi in termini assoluti verificatesi solo in alcuni studi nei quali gli end point primari non erano costituiti da esiti clinici.

Nessuna evidenza o dati insufficienti sono stati rilevati per gli esiti microvascolari.

Gli autori mettono in evidenza che l'obiettivo principale del trattamento del diabete di tipo 2 è il miglioramento degli esiti clinici, soprattutto complicanze microvascolari e macrovascolari e la mortalità. Per questa revisione, non stati reperiti degli studi disegnati specificatamente per valutare questi esiti clinici ma i trial inclusi valutavano solo outcome intermedi (livelli di HbA1c, glicemia a digiuno e postprandiale). Per questi motivi e per la frammentarietà dei dati disponibili, la valutazione dell'efficacia comparativa tra le formulazioni premiscelate di analoghi dell'insulina e altre preparazioni insuliniche e non insuliniche non può avere un valore conclusivo. Gli outcome intermedi, sebbene non ideali, sono comunemente utilizzati nella pratica clinica per l'ottimizzazione del controllo glicemico e sono predittivi di esiti clinici.

I maggiori limiti della revisione sono legati principalmente al numero limitato dei dati ed alla loro spesso difficile estrapolazione dai trial analizzati. Inoltre, a causa dell'esclusione di pazienti con complicanze diabetiche o patologie concomitanti, da una parte, e del breve periodo di monitoraggio, dall'altra, non è possibile generalizzare i risultati di tale studio a tutti i pazienti diabetici, nè trarre conclusioni sull'efficacia a lungo termine di queste preparazioni.

Il trattamento con preparazioni premiscelate di analoghi dell'insulina determina un controllo glicemico simile a quello ottenuto con formulazioni premiscelate di insulina umana ma potrebbe

indicare un controllo migliore rispetto ad altri antidiabetici (analoghi dell'insulina a lunga durata d'azione e ipoglicemizzanti non insulinici). Tuttavia, non esistono evidenze chiare sugli esiti clinici. Pertanto, dato che un migliore risultato in termini di eventi intermedi non sempre corrisponde ad un altrettanto migliore risultato in termini di esiti clinici maggiori, sono necessari ampi studi comparativi a lungo termine per definire il ruolo di questi farmaci in terapia.

L'editoriale di accompagnamento alla revisione evidenzia che il maggior effetto benefico mostrato dalle preparazioni premiscelate degli analoghi dell'insulina nel ridurre i livelli di glicemia e di HbA_{1c}, rispetto alle vecchie formulazioni, è controbilanciato dall'alto costo e dalla mancanza di evidenze sugli effetti relativi agli outcome clinici maggiori (morbilità e mortalità).

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato. Uno degli autori dell'editoriale, ha ricevuto degli onorari dal Novo Nordisk Speakers'Bureau.

Parole chiave: insuline premiscelate, diabete tipo 2, revisione sistematica.

Riferimenti bibliografici

Qayyum R et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of premixed insulin analogues in type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2008; 149: 549-59.

Majumdar S, Barrett E. Newer insulins in search of a Niche. *Ann Intern Med.* 2008; 149: 586-88.

Aggiunta di insulina lispro protamina neutra o di insulina glargine ad una terapia orale per il diabete di tipo 2 in pazienti con controllo glicemico sub-ottimale

A cura della Dott.ssa Maria Silvia Gagliostro

Una strategia comune, per migliorare il controllo glicemico quando il diabete di tipo 2 è scarsamente controllato con farmaci ipoglicemizzanti orali è rappresentata da una singola iniezione di insulina a lunga durata d'azione, come l'insulina protamina neutra di Hagedorn (NPH), prima di andare a dormire (*Goldberg RB et al. N Engl J Med* 2008; 358: 293-7). L'insulina glargine, un analogo dell'insulina basale, presenta una durata d'azione maggiore (circa 24 ore), è priva dell'effetto picco rispetto all'insulina NPH ed è in grado di esercitare un controllo glicemico simile, ma con un minore rischio di ipoglicemia, almeno durante i primi mesi di trattamento. L'insulina lispro protamina neutra (NPL) è un altro tipo di insulina a durata d'azione intermedia con una farmacocinetica simile a quella dell'insulina NPH.

L'obiettivo di questo studio, condotto da ricercatori italiani, è stato confrontare l'efficacia clinica e la sicurezza della somministrazione di insulina NPL e di insulina glargine, somministrate prima di andare a dormire, in aggiunta a una terapia orale con metformina o sulfaniluree in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 e con un controllo sub-ottimale della glicemia nonostante il trattamento farmacologico a dosi stabili.

Lo studio, un RCT in aperto, a gruppi paralleli della durata di 14 mesi (Gennaio 2007-Marzo 2008), è stato condotto presso l'Azienda Ospedaliera Universitaria della Seconda Università di Napoli ed è stato strutturato in una prima fase di screening della durata di 4 settimane e in una successiva di randomizzazione della durata di 36 settimane. Dopo le 4 settimane di run-in, 116 pazienti sono stati randomizzati a uno dei due gruppi di trattamento con insulina, NPL o glargine.

Sono stati inclusi uomini e donne di età compresa tra i 30 e i 70 anni con diagnosi di diabete mellito da più di 2 anni, trattati con una dose stabile di metformina o sulfanilurea per almeno 90 giorni. Altri criteri di inclusione sono stati BMI <40 kg/m², livelli di HbA_{1c} (emoglobina glicosilata) compresi tra 7.5% e 10% e livelli di glicemia a digiuno (FPG) ≥6.7 mmol/L (≥120 mg/dL).

I criteri di esclusione sono stati: gravidanza o allattamento, precedente uso di insulina, di altri farmaci ipoglicemizzanti o di terapia antidiabetica orale triplice nei precedenti 6 mesi, uso di un qualunque farmaco in sperimentazione durante i precedenti 3 mesi, retinopatia con possibile compromissione della vista, uso di farmaci che influenzano il controllo glicemico (glucocorticoidi per uso sistemico, antiobesità), ipoglicemia non nota o ipoglicemia maggiore ricorrente, variazioni nella somministrazione concomitante di farmaci con influenza sulla regolazione del glucosio, ipertensione non controllata e qualunque patologia clinicamente rilevante tale da condizionare l'aderenza alla terapia insulinica. Inoltre, per minimizzare la probabilità di includere nello studio pazienti con diabete di tipo 1 ad insorgenza tardiva, sono stati esclusi pazienti risultati positivi agli anticorpi anti-decarbossilasi dell'acido glutammico, con livelli plasmatici di peptide-C a digiuno <0.76 ng/L. Sono stati anche esclusi pazienti con valori dei test di laboratorio anomali (inclusi gli enzimi epatici), con storia di uso di sostanze illecite e scarsa aderenza all'ottava misurazione quotidiana del glucosio durante la fase di screening. Durante tale fase sono stati raccolti campioni di sangue per la misurazione dei livelli di HbA_{1c} e sono stati analizzati gli esami ematici e clinici; i pazienti che ne facevano uso, erano tenuti a sospendere la dose serale di sulfanilurea e a sostituirla con metformina 850 mg.

Successivamente i pazienti sono stati randomizzati nei due gruppi di trattamento con insulina NPL o con insulina glargine, per via sc prima di andare a dormire, in aggiunta alla terapia con ipoglicemizzanti orali assunta in precedenza, eccetto che per la sulfanilurea assunta prima di cena sostituita con la metformina.

La dose iniziale di insulina somministrata è stata di 10 UI per tutti i pazienti, in modo tale da raggiungere livelli di FPG <5.6 mmol/L (<100 mg/dL) in entrambi i gruppi. La dose di insulina è stata incrementata settimanalmente di 2 UI in corrispondenza di valori di FPG >5.6 mmol/L e di 4 UI con FPG >10 mmol/L (>180 mg/dL) per 3 mattine consecutive.

L'end point primario di efficacia è stato la variazione dei livelli di HbA_{1c} dal basale e fino alla fine del follow-up. Le misure di esito secondarie hanno incluso la percentuale dei soggetti con livelli di HbA_{1c} ≤7%, l'incidenza di episodi di ipoglicemia self-reported, la dose di insulina utilizzata, i livelli glicemici auto monitorati e il peso corporeo.

Inoltre, in 40 pazienti (20 per ciascun gruppo) sono stati monitorati i livelli di glucosio interstiziale sottocutaneo per 3 giorni consecutivi, mediante l'utilizzo di un sistema di monitoraggio continuo del glucosio di seconda generazione. Quest'esame è stato effettuato prima di iniziare la terapia con insulina e alla fine del follow-up (36esima settimana).

Le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti randomizzati sono risultate simili tra il gruppo trattato con insulina NPL e quello con glargine: età media 53.8 anni vs 54.9 anni, peso medio 84.8 kg vs 84.1 kg, livelli medi di HbA_{1c} pari a 8.8 % vs 8.7%. Inoltre, in entrambi i gruppi di trattamento le più comuni patologie concomitanti strettamente correlate alla presenza di diabete erano neuropatia (26% dei pazienti trattati con NPL vs 26% dei pazienti trattati con glargine), seguita da retinopatia (14% vs 14%), macroangiopatia (17% vs 17%) e nefropatia (7% vs 5%).

Il miglioramento dei livelli di HbA_{1c} è risultato simile in entrambi i gruppi di trattamento (1.83% con insulina NPL vs 1.89% con la glargine). La differenza tra i due gruppi è stata solo di 0.06 punti percentuali (95% CI da -0.1 a 0.15%). Livelli di HbA_{1c} <7% sono stati riscontrati nel 62% dei pazienti in trattamento con insulina NPL vs il 64% del braccio insulina glargine (da -1.1 a 5.0%).

La diminuzione media dei livelli di FPG non è risultata differente tra i due gruppi di trattamento. Livelli di FPG <5.6 mmol/L sono stati osservati nel 40% dei pazienti che ricevevano NPL vs il 41% del gruppo glargine (da -0.9 a 3.0%).

In entrambi i gruppi è stato registrato un incremento della dose di insulina che, alla fine del follow-up, è risultata lievemente minore con insulina NPL rispetto alla glargine (52 IU/d verso 57 IU/d, rispettivamente; p=0.07).

Anche il peso è risultato in aumento, dal basale fino alla fine del follow-up, in maniera analoga in entrambi i gruppi di trattamento: 2.4 kg con insulina NPL vs 2.8 kg con glargine (da -0.1 a 0.8).

L'ipoglicemia è risultata simile tra i due gruppi, 74% con NPL vs 67% con glargine (p=0,22). Il monitoraggio continuo dei livelli di glucosio nei pazienti caratterizzati da questi valori non ha presentato differenze statisticamente significative.

L'incidenza di eventi avversi è stata simile tra i due bracci (almeno 1 evento avverso nel 46% del gruppo NPL vs 50% con glargine), soprattutto infezioni e disturbi gastrointestinali. Non si sono verificati abbandoni dovuti ad eventi avversi gravi.

Questo studio presenta alcuni limiti quali mancanza di cecità, capacità limitata nel ricercare le differenze negli episodi di ipoglicemia, mancata disponibilità del monitoraggio continuo dei livelli di glucosio per tutti i pazienti.

I risultati dello studio suggeriscono che i medici dovrebbero considerare la possibilità di prescrivere insulina basale prima di andare a dormire in pazienti adulti affetti da diabete di tipo 2 scarsamente controllato, qualora la terapia combinata con metformina e sulfanilurea dovesse fallire.

Poiché la facilità di somministrazione e il potenziale rischio di ipoglicemia risultano simili tra la NPL e la glargine, la scelta del tipo di insulina basale da aggiungere alla terapia orale dipenderà sia dall'esperienza del medico che dalla disponibilità e dal costo del farmaco.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Parole chiave: insulina lispro protamina neutra (NPL), insulina glargine, RCT.

Riferimento bibliografico

Esposito K et al. Addition of neutral protamine lispro insulin or insulin glargine to oral type 2 diabetes regimens for patients with suboptimal glycaemic control. *Ann Intern Med* 2008; 149: 531-39.

Studio fattoriale randomizzato, controllato con placebo sull'uso di aspirina e agenti antiossidanti in pazienti affetti da diabete e arteriopatia periferica asintomatica: lo studio POPADAD (prevention of progression of arterial disease and diabetes)

A cura della Dott.ssa Sabrina Montagnani e del Dott. Marco Tuccori

Lo studio ha valutato l'efficacia rispetto a placebo del trattamento con aspirina e agenti antiossidanti, in associazione o in monoterapia, nella riduzione degli eventi cardiovascolari in pazienti con diabete e arteriopatia periferica asintomatica.

L'RCT, multicentrico e in doppio cieco ha utilizzato un disegno fattoriale 2x2. Il trattamento giornaliero prevedeva la somministrazione di aspirina 100 mg o placebo e una capsula contenente antiossidanti o placebo. Le capsule antiossidanti contenevano una miscela di α -tocoferolo 200 mg, acido ascorbico 100 mg, piridossina cloridrato 25 mg, zinco solfato 10 mg, nicotinamide 10 mg, lecitina 9.4 mg e selenito di sodio 0.8 mg.

I pazienti sono stati arruolati nel periodo novembre 1997-luglio 2001. Valutazioni di follow-up sono state effettuate ogni 6 mesi (ultimo follow up nel 2006). I criteri di inclusione comprendevano adulti di entrambi i sessi di età ≥ 40 anni, con diabete di tipo I o II, nei quali la presenza di arteriopatia periferica asintomatica, è stata determinata considerando un indice pressorio caviglia-brachiale ≤ 0.99 . È stato selezionato un punto di cut-off maggiore rispetto allo standard (0.99 vs 0.9) poiché è

noto che la presenza di calcificazioni nei vasi di soggetti diabetici può determinare un indice caviglia-brachiale normale o elevato anche in presenza di arteriopatia.

Sono stati esclusi dallo studio soggetti con evidenza di malattia cardiovascolare sintomatica, i pazienti che assumevano regolarmente aspirina o antiossidanti, affetti da ulcera peptica, dispepsia grave, deficit di coagulazione o con intolleranza all'aspirina, con sospetta malattia grave (es. cancro) con potenziale riduzione dell'aspettativa di vita, con malattia psichiatrica (riferita dal medico di famiglia), con malattia cardiaca congenita e incapaci di fornire il consenso informato.

L'esito è stato valutato tramite due end point primari composti: 1) morte per eventi coronarici o ictus, infarto del miocardio o ictus non-fatali o amputazione al di sopra della caviglia per ischemia grave dell'arto; 2) morte per eventi coronarici o ictus.

Gli end point secondari comprendevano la mortalità da tutte le cause, infarto del miocardio non-fatale e insorgenza di altri eventi vascolari (ictus, attacco ischemico transitorio, interventi di bypass coronarico o di arteria periferica, angioplastica coronarica o di arteria periferica, angina, claudicatio e ischemia grave agli arti).

I pazienti (n=1276) sono stati randomizzati a ricevere uno dei 4 gruppi di trattamento: aspirina in compresse + antiossidanti in capsule, aspirina in compresse + placebo in capsule, placebo in compresse + antiossidanti in capsule, placebo in compresse + placebo in capsule.

Nei gruppi in trattamento con aspirina sono insorti 116 eventi primari su 638 rispetto a 117 su 638 negli altri gruppi (18.2% vs 18.3%) [HR 0.98; 95% CI 0.76-1.26]. Quarantatre decessi da malattie cardiache coronariche o ictus (ischemico, emorragico o di natura indeterminata) si sono verificati nei gruppi di trattamento con aspirina rispetto a 35 decessi negli altri gruppi (6.7% vs 5.5%) [HR 1.23 0.70-1.93]. Nei gruppi di trattamento con antiossidanti 117 su 640 hanno manifestato eventi primari versus 116 eventi su 636 negli altri gruppi (18,3% vs 18.2%) [HR 1.03; 0.79-1.33]. Quarantadue decessi da malattie cardiache coronariche o da ictus si sono verificati nei gruppi trattati con agenti antiossidanti rispetto 36 (6.6% vs 5.7%) negli altri gruppi [HR 1.21; 0.78-1.89].

I risultati di questo studio non permettono di supportare l'impiego di aspirina o antiossidanti in prevenzione primaria degli eventi cardiovascolari e della mortalità in pazienti diabetici. L'aspirina dovrebbe essere comunque somministrata in prevenzione secondaria per malattie cardiovascolari nei soggetti con diabete mellito, e i risultati di questo studio non sottraggono valore a questo importante standard di prevenzione.

L'editoriale di accompagnamento sottolinea che l'uso dell'aspirina in prevenzione secondaria degli eventi cardiovascolari in pazienti con malattia coronarica o cerebrovascolare è assodato e basato su evidenze consistenti, soprattutto dai risultati di una autorevole metanalisi (*Antithrombotic Trialist' Collaboration. BMJ 2002; 324 :71-86*).

Al contrario, gli studi che hanno valutato la possibile efficacia di aspirina in prevenzione primaria in pazienti non affetti da patologie cardiovascolari hanno prodotto risultati negativi. Nonostante questo, le linee guida suggeriscono raccomandazioni inconsistenti per l'impiego di aspirina nella prevenzione di eventi cardiovascolari in soggetti sani ad alto rischio che non presentano malattie cardiovascolari conclamate, in particolare in pazienti affetti da diabete.

Lo studio qui riportato conferma i risultati di altri 6 studi randomizzati e controllati che non avevano osservato benefici derivanti dall'uso di aspirina in prevenzione anche in pazienti ad alto rischio. L'unico elemento che consente di prevedere la risposta clinica dell'uso di aspirina (prevenzione di eventi cardiovascolari) è rappresentato dalla storia di eventi ischemici coronarici o cerebrali.

Sebbene l'aspirina sia un farmaco poco costoso e universalmente disponibile, è necessario che medici e autori delle linee-guida tengano in considerazione le evidenze disponibili: l'aspirina dovrebbe essere prescritta soltanto nei pazienti con patologie cardiovascolari sintomatiche documentate.

Conflitto di interesse: nessuno riportato.

Parole chiave: aspirina/antiossidanti, prevenzione primaria, studio clinico randomizzato.

Riferimenti bibliografici

Belch J et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008; 337: a1806.

Hiatt WR. Aspirin for prevention of cardiovascular events. *BMJ* 2008; 337: 1005-6.

Vareniclina e "ideazioni suicidarie": una nuova era della farmacovigilanza

A cura della Dott.ssa Paola Cutroneo

La vareniclina (Chantix® in USA, *) è stata approvata dalla Food and Drug Administration (FDA) nel 2006 per il trattamento della disassuefazione dall'abitudine al fumo negli adulti in associazione al counseling psicologico. L'efficacia del farmaco per questa indicazione è stata dimostrata in studi clinici a breve e lungo termine (52 settimane) controllati verso placebo o comparatore attivo (bupropione).

La vareniclina è un sale tartrato che si lega con alte affinità e selettività ai recettori nicotinici neuronali dell'acetilcolina $\alpha 4\beta 2$ e con affinità moderata ai recettori serotoninergici 5HT-3.

Il 20 novembre 2007 l'FDA ha notificato agli operatori sanitari l'avvio di una revisione sul suo profilo di sicurezza in merito a segnalazioni post-marketing di reazioni avverse neuropsichiatriche.

Nel febbraio 2008 l'Agenzia americana ha confermato l'aumento delle evidenze che correlano vareniclina a gravi sintomi neuropsichiatrici come umore depresso, agitazione, disturbi comportamentali, ideazione e comportamenti suicidari.

Sebbene la maggior parte degli eventi avversi sia insorta durante il trattamento, alcuni casi sono stati identificati dopo la sospensione del farmaco. Gli eventi neuropsichiatrici associati a vareniclina includevano, inoltre, aggressività severa, perdita di coscienza, psicosi, convulsioni, movimenti anormali e spasmi muscolari, sogni non usuali. Sono state segnalate inoltre altre tipologie di reazioni avverse, quali incidenti ed infortuni, diabete mellito, infarto miocardico, disturbi del ritmo cardiaco ed eruzioni cutanee.

Secondo l'organizzazione non-profit ISMP (*Institute for Safe Medical Practices*), nell'ultimo quadrimestre del 2007 sono state riportate alla FDA 988 segnalazioni di reazioni avverse gravi da vareniclina con una frequenza superiore a quella registrata per qualsiasi altro farmaco nello stesso periodo.

L'avviso di sicurezza relativo alla vareniclina si colloca all'interno di un quadro generale di altri farmaci associati a loro volta ad insorgenza o esacerbazione di sintomi neuropsichiatrici, come ad esempio "l'ideazione suicidaria". Questi agenti includono gli antidepressivi convenzionali, gli antiepilettici di seconda e terza generazione (es. divalproato, carbamazepina, topiramato, lamotrigina), l'atomoxetina, l'antagonista del recettore dei leucotrieni montelukast. A causa della comparsa di gravi reazioni avverse psichiatriche, l'autorizzazione alla commercializzazione del farmaco antiobesità rimonabant è stato sospesa in Europa il 23 ottobre 2008.

Il problema più rilevante per i medici prescrittori di farmaci potenzialmente associati a "ideazione suicidaria" è la corretta definizione di questi eventi avversi nella scheda tecnica e la nomenclatura

inconsistente relativa all'ideazione ed ai comportamenti suicidari. A tal riguardo sono stati intensificati gli sforzi per migliorare l'interpretazione dei dati degli studi clinici ed identificare un approccio sistematico deputato alla registrazione degli eventi relativi al suicidio.

Sebbene la dicitura "ideazione suicidaria" venga spesso menzionata, la sua significatività è limitata dal fatto che riunisce insieme eventi molto diversi, quali ideazione suicida transitoria, ideazione suicida pervasiva, pianificazione del suicidio, tentativi di suicidio non fatali, suicidio compiuto.

Gli avvisi di sicurezza della FDA su questo tema hanno avuto un impatto sostanziale sui comportamenti prescrittivi. Per esempio, il numero di prescrizioni di antidepressivi convenzionali in bambini e adolescenti è diminuito notevolmente a seguito degli svariati avvisi emessi dalla FDA sul rischio di suicidio nella popolazione pediatrica. A fronte della riduzione delle prescrizioni di antidepressivi, si è però evidenziato un contemporaneo aumento dei suicidi nei pazienti più giovani in Canada, Stati Uniti e Paesi Bassi.

L'elevata frequenza di non aderenza al trattamento rende, inoltre, difficile spiegare il ruolo degli antidepressivi sulla frequenza dei suicidi a livello di popolazione.

Recentemente, la FDA ha richiesto alle aziende produttrici di svariati farmaci psicotropi e non psicotropi di raccogliere prospetticamente e validare tutte le informazioni relative alle reazioni avverse neuropsichiatriche oppure analizzare i dati esistenti in maniera retrospettiva. Queste iniziative sono state intraprese per ciascun farmaco sulla base di svariati fattori, quali l'evidenza di rischi nella classe farmacologica di appartenenza, i risultati degli studi sperimentali o un segnale di elevata frequenza di eventi psichiatrici negli studi clinici controllati. La FDA raccomanda l'utilizzo della scala di valutazione C-SSRS (*Colombia Suicide Severity Rating Scale*) per individuare i casi di ideazione e comportamenti suicidari in tutti i trial clinici e dell'algoritmo del C-CASA (*Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment*) che classifica l'entità del rischio di suicidio.

Prima di trarre conclusioni definitive sul profilo di sicurezza della vareniclina, sarebbe utile raccogliere ulteriori evidenze per confermare, quantificare o smentire il potenziale di rischio ad essa correlato di sintomi neuropsichiatrici. Bisognerebbe inoltre soppesare il rischio di tossicità in rapporto al beneficio derivante dalla cessazione all'abitudine al fumo, fattore principale di morbilità prevenibile e di mortalità nei paesi occidentali.

(*) In Italia vareniclina è in commercio come *Champix*[®], in classe C.

Conflitto di interesse: l'autore ha ricevuto dei fondi per la ricerca da Stanley Medical Research Institute, National Alliance for Research on Schizophrenia and Depression e dalla Eli Lilly. Fa inoltre parte di advisory board di svariate ditte farmaceutiche.

Parole chiave: vareniclina, suicidio, sorveglianza post-marketing.

Riferimento bibliografico

McIntyre RS. Varenicline and suicidality: a new era in medication safety surveillance. *Expert Opin Drug Saf.* 2008; 7: 511-4.

Prescrizione di farmaci in gravidanza: uno studio basato sulla popolazione nella Regione Emilia-Romagna

A cura della Dott.ssa Paola D'Incau

La sperimentazione clinica, per motivi etici, in genere esclude le donne in gravidanza, lasciando una serie di interrogativi sulla sicurezza sullo sviluppo fetale dei nuovi farmaci approvati e commercializzati. Anche in Italia poco si conosce in merito all'uso attuale dei farmaci durante la gravidanza.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di fornire una stima aggiornata sull'entità della prescrizione in Italia dei farmaci durante la gravidanza, utilizzando la banca dati del servizio sanitario della Regione Emilia-Romagna (RER) e di descrivere l'estensione dell'esposizione a farmaci potenzialmente dannosi per il feto.

Lo studio si è basato sui dati raccolti nel database sanitario longitudinale della Regione Emilia Romagna, su circa 4 milioni di abitanti dell'intera Regione.

Sono state incluse le donne presenti nel RER che hanno partorito tra il 1 gennaio e il 31 dicembre 2004 in ospedale. Il campione è stato identificato utilizzando i dati del ricovero attraverso il codice relativo al parto classificato secondo l'ICD-9. Il primo record di ciascuno di questi codici è stato considerato come data del parto.

Nel caso in cui una donna avesse partorito più di una volta durante il periodo dello studio, nell'analisi sono stati inclusi solo i dati relativi al primo parto.

Per identificare le condizioni mediche più comuni della coorte in studio prima della gravidanza è stato usato il Chronic Condition Drug Group method (CCDG, *Maio V et al. J Health Serv Res Policy 2005; 10: 232–38*) nella versione modificata (*Clark DO et al. A chronic disease score with empirically derived weights. Med Care 1995; 33: 783–95*). Il CCDG utilizza i dati sulla dispensazione farmaceutica per individuare fino a 31 diverse patologie croniche comuni.

Per definire il primo giorno del periodo di esposizione come "proxy" del primo giorno di gestazione è stato creato un "record linkage" tra i dati ospedalieri sulla coorte di donne che hanno partorito nel 2004 e i dati di farmacoutilizzazione relativi ai 360 giorni precedenti la data del parto.

Successivamente, questo periodo gestazionale è stato stratificato in tre intervalli di 90 giorni corrispondenti ai tre trimestri di gravidanza e un solo periodo di 90 giorni prima della gravidanza (ad esempio il periodo tra il 360mo e 271mo giorno prima del parto). Gli aborti, inclusi quelli spontanei e volontari, non sono stati considerati in questa analisi perché il periodo di gravidanza poteva essere anche inferiore a 270 giorni.

I farmaci dispensati durante i tre intervalli di 90 giorni sono stati classificati secondo il sistema ATC/DDD e sulla base del sistema di classificazione del rischio in gravidanza, definito dall'FDA (*). Se nel foglietto illustrativo non era specificata la categoria di rischio secondo l'FDA, è stato adottato il sistema di classificazione di Briggs (*Briggs GC et al. A reference guide to fetal and neonatal risk – drugs in pregnancy and lactation, 2005 7th edn. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia*) oppure il sistema australiano di classificazione del rischio (*Therapeutic Goods Administration 2007. <http://www.tga.gov.au/docs/html/medpreg.htm>*). I farmaci che non potevano essere identificati da una qualsiasi di queste fonti sono stati considerati non classificabili. La prescrizione di farmaci non rimborsati dal SSN italiano (es. la maggior parte degli ansiolitici), così come i farmaci non soggetti a obbligo di prescrizione medica (es. gli OTC) e le medicine complementari (es. preparazioni a base di erbe), non sono stati inseriti dalla banca dati RER e, quindi, non sono stati inclusi in questa analisi.

Durante il primo anno dello studio sono stati identificati 33.343 parti. L'età media delle donne era 32 anni e nella maggior parte dei casi (86%) si trattava di donne tra i 25 e i 39 anni.

Le patologie croniche più comuni precedenti la gravidanza consistevano in disturbi tiroidei (4.3%), malattie cardiovascolari (2.6%) e disturbi psichiatrici (2.4%). Nel 70% delle donne che hanno partorito (n=23.480) è stato somministrato almeno un farmaco con obbligo di prescrizione durante il periodo di gravidanza mentre nel 48% (n=16.007) almeno un farmaco diverso da vitamine e sali minerali.

Il 41% dell'intera coorte (13.577 donne in totale) ha ricevuto almeno un farmaco nel primo trimestre mentre il 49% (n=16.364) almeno uno nel secondo trimestre ed il 59% (n=19.669) almeno uno nel terzo trimestre.

Più di un terzo delle donne ha assunto varie formulazioni di supplementi di ferro. Dei 25 farmaci più comunemente prescritti, 9 erano antibiotici per via orale (amoxicillina, fosfomicina, ampicillina, azitromicina, eritromicina, claritromicina, eritromicina, cefixima, ciprofloxacina e spiramicina). Sono stati anche comunemente prescritti ormoni sessuali femminili, come il progesterone (7%).

Sulla base della classificazione ATC, i farmaci maggiormente utilizzati (41%) appartenevano al gruppo dei farmaci per il sangue ed organi emopoietici seguiti dagli antibiotici per uso sistemico (37%), farmaci per l'apparato gastrointestinale e metabolismo (13%) e farmaci per il sistema genito-urinario ed ormoni sessuali (12%).

Attraverso una combinazione dei sistemi di classificazione dell'FDA, di Briggs e australiano è stato stabilito che il 49% delle donne (n=16.482) ha ricevuto un farmaco di categoria A; il 48% (n=15.935) di categoria B; il 19% (n=6476) di categoria C; il 2% (n=508) di categoria D; l'1% (n=292) di categoria X; nel 7% dei casi (n=2207) la classificazione del farmaco non è stata possibile.

Tra i farmaci appartenenti alla categoria D, i più dispensati sono stati l'atenololo (48 parti), la carbamazepina (41 parti) e il fenobarbital (33 parti). Le statine - simvastatina (49 parti), atorvastatina (28 parti) e pravastatina (12 parti) - erano tra i primi tre dei sei farmaci della categoria X più comunemente dispensati. Un totale di 95 donne (0,3%) è stato esposto nel corso della gravidanza alle statine e 262 (0,8%) agli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-I).

Più di due terzi delle donne che hanno partorito un bambino nella RER, sono state esposte nel 2004 ad uno o più farmaci prescritti durante la gravidanza. Quasi in 1 donna su 100 è stato prescritto un farmaco controindicato, appartenente alla categoria dell'FDA X.

Per quanto possibile, nelle donne in età fertile non dovrebbero essere somministrati farmaci ad alto rischio, in questo modo si eviterebbe l'utilizzo successivo durante la gravidanza.

Sono necessarie ulteriori ricerche per chiarire le associazioni tra farmaci e difetti di nascita, soprattutto per i principi attivi comunemente prescritti durante la gravidanza.

() Categorie FDA di rischio in gravidanza: A (studi controllati non hanno dimostrato alcun rischio per il feto); B (studi su animali oppure trial controllati sulle donne non indicano un rischio per il feto; studi su animali hanno mostrato eventi avversi ma studi controllati sulle donne non hanno mostrato tale rischio); C (studi su animali indicano un rischio per il feto; non sono disponibili studi controllati sulle donne; studi su animali e animali sulle donne non sono disponibili); D (evidenze di rischio per il feto ma i benefici potrebbero superare i rischi); X (rischio fetale confermato sulla base di studi su animali o sulle donne o su case report; i rischi superano chiaramente i benefici).*

Tra i limiti dello studio va osservato che i farmaci non soggetti ad obbligo di prescrizione, come gli analgesici OTC e i prodotti a base di erbe, non sono stati inseriti nella banca dati, contribuendo ulteriormente ad una possibile sottovalutazione del rischio di esposizione. Va aggiunta anche la percentuale di donne che hanno assunto l'acido folico prima del 2005, per il trattamento dell'anemia megaloblastica, in quanto non rimborsato dal SSN.

Vi è infine una limitazione nell'applicazione dell'algoritmo adottato, poiché esamina l'utilizzo del farmaco durante la gravidanza solo delle donne che hanno partorito. Pertanto le gravidanze terminate con l'aborto non sono state incluse nei risultati. Questi dati potrebbero essere importanti per una valutazione più ampia dell'utilizzo di farmaci potenzialmente correlati ad aborto.

Tuttavia, in uno studio descrittivo come questo, sarebbe impossibile accertare se i risultati sono causati dall'utilizzo di un farmaco o dalla condizione per la quale il farmaco è stato utilizzato o da entrambe.

Parole chiave: gravidanza, sicurezza, studio epidemiologico.

Riferimento bibliografico

Gagne JJ et al. Prescription drug use during pregnancy: a population-based study in Regione Emilia-Romagna, Italy. Eur J Clin Pharmacol 2008 64: 1125–32.

Discinesia tardiva e decorso della schizofrenia a tre anni: risultati di un ampio studio, prospettico, "naturalistico"

A cura della Dott.ssa Laura Franceschini

La discinesia tardiva (TD), sindrome che consiste in movimenti involontari anomali, ripetitivi e stereotipati a carico delle estremità o del tronco ma più comunemente della lingua e della mandibola, è stata osservata per la prima volta negli anni '50 nei pazienti in terapia con antipsicotici di prima generazione (tipici). Il rischio di sviluppare TD è ora diminuito grazie all'impiego degli antipsicotici atipici che hanno mostrato di determinare un'incidenza minore dell'effetto rispetto ai tipici. Il significato clinico della discinesia va al di là del semplice disturbo del movimento; si è visto infatti che i pazienti schizofrenici che ne sono affetti sono più predisposti ad ammalarsi, presentano una mortalità più elevata e una peggiore qualità di vita rispetto agli schizofrenici privi del disturbo e sono maggiormente a rischio di sospendere il trattamento.

L'obiettivo di questo studio di tipo prospettico, "naturalistico", non randomizzato della durata di 3 anni, è stato comparare il decorso clinico e funzionale della schizofrenia tra pazienti con TD e pazienti privi del disturbo, valutando sintomi, produttività, attività, qualità di vita, comportamenti violenti, tentativi di suicidio al momento dell'arruolamento e successivamente nel corso del trattamento a 12, 24, 36 mesi post-arruolamento.

È stato utilizzato il database del U.S Schizophrenia Care and Assessment Program per valutare la relazione tra TD e disabilità funzionale nel tempo.

I pazienti arruolati, diversi per provenienza geografica, etnia e allocazione clinica (centri di salute mentale universitari e di comunità, Veterans Affairs Health Services, ospedali pubblici e non), nel periodo Luglio 1997-Settembre 2003 erano di età ≥ 18 anni, con diagnosi di schizofrenia, disordine schizoaffettivo, o schizofreniforme secondo il DSM IV. Non è stata stabilito alcun criterio di esclusione per patologie concomitanti, terapie in corso, problemi del comportamento o stato di gravidanza.

Al momento del reclutamento è stata somministrata un'intervista semistrutturata per raccogliere dati sulla storia psichiatrica e sulle caratteristiche di base. Nel corso dei tre anni sono stati raccolti dati, sia riportati dai pazienti stessi sia registrati da medici ad intervalli di 6 mesi; a cadenza annuale sono state effettuate valutazioni cliniche.

La valutazione della discinesia tardiva al momento dell'arruolamento era basata sui criteri di Schooler-Kane: storia di esposizione cumulativa ad antipsicotici per almeno i tre mesi precedenti, presenza di almeno un movimento anomalo e involontario di grado moderato in ≥ 1 parti del corpo o di grado lieve in ≥ 2 più distretti corporei valutati con la scala AIMS (Abnormal Involuntary Movement Scale).

Sono stati esaminati 30 outcome clinici e funzionali mediante varie scale di valutazione: PANSS (Positive And Negative Schizophrenic Symptoms), MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale), GAF (Global Assessment of Functioning), QLS (Quality of Life Scale), Simpson-Angus (Simpson-Angus extrapyramidal side effects rating scale), SCAP-HQ (Schizophrenia Care and Assessment Program Health Questionnaire).

Sono stati esaminati 2175 pazienti schizofrenici: 637 (29.3%) con TD e 1538 (70.7%) senza; al momento dell'arruolamento il paziente "tipo" era tra i 30 e i 50 anni, con una malattia della durata

media di oltre 20 anni. I due gruppi differivano per tutte le caratteristiche demografiche e cliniche di base: il gruppo TD rispetto al non TD era significativamente più anziano, con una durata maggiore della malattia, più frequentemente di etnia afro-americana, con un punteggio più alto alla PANSS, un livello inferiore della GAF, un maggior numero di sintomi extrapiramidali, più frequentemente trattato con antipsicotici tipici e con agenti anticolinergici. Dal momento che la TD era associata a disturbi extrapiramidali e poiché si era precedentemente visto che questi disturbi possono essere predittivi di sviluppo di TD, è stata fatta un'ulteriore analisi all'interno del gruppo di pazienti con TD confrontando i soggetti con disturbi extrapiramidali con quelli privi di questi disturbi ed è emerso che i pazienti con disturbi extrapiramidali erano significativamente più vecchi, con durata di malattia maggiore e meno frequentemente afroamericani.

I risultati del confronto tra i pazienti con TD e i pazienti senza TD hanno mostrato una maggiore gravità della patologia psichiatrica valutata con la scala PANSS nei pazienti affetti da discinesia tardiva; i valori erano tutti significativi ($p < 0,001$) per i sintomi extrapiramidali più severi, la qualità di vita inferiore, minori attività (sia quotidiane che nel tempo libero); le variabili in merito al lavoro e al reddito, il punteggio alla scala di valutazione delle relazioni interpersonali, della Quality of life instrumental role scale e della SF 12 physical health subscale, risultavano diverse con livello di significatività $p < 0,05$, ma non significative dopo la correzione Bonferroni.

I tassi di remissione dei sintomi, erano significativamente inferiori per tutte le valutazioni fatte nel tempo ($p < 0,001$), anche la funzionalità complessiva dei pazienti con TD, valutata con la GAF, era significativamente inferiore ($p < 0,001$) rispetto a quella dei pazienti non TD. La percentuale media di pazienti produttivi a 4 anni era il 58.4% nel gruppo TD rispetto al 70.5% nel gruppo non TD.

Non è stata osservata invece alcuna differenza significativa per sintomi depressivi, abuso di alcool o droghe, soddisfazione di vita e comportamenti violenti.

I risultati emersi dal confronto, all'interno del gruppo dei pazienti schizofrenici con TD, tra i pazienti con sintomi extrapiramidali e quelli senza sintomi extrapiramidali mostrano che i pazienti con TD e sintomi extrapiramidali avevano una qualità di vita inferiore, maggiore severità della malattia, minor punteggio alla GAF, anche se il livello di soddisfazione di vita era più alto nei pazienti con sintomatologia extrapiramidale.

Il dato principale che emerge da questo studio è che gli individui affetti da schizofrenia e TD presentavano, rispetto a quelli senza TD, un decorso di malattia più severo relativamente a vari esiti; fra i pazienti con TD, quelli con sintomi extrapiramidali mostravano gli outcome peggiori durante tutte le valutazioni condotte in tempi diversi.

Gli autori ipotizzano che la comparsa di TD potrebbe essere una caratteristica costituzionale di un fenotipo di schizofrenia più severa che si esprime quando un individuo è esposto ad antipsicotici tipici e può essere correlato ad un polimorfismo genico associato alla discinesia tardiva e alla severità di TD all'interno di una popolazione schizofrenica recentemente identificata. Recenti ricerche hanno chiamato in causa un'anomala funzione di neurocircuiti nella regione subcorticale e nei gangli della base.

L'implicazione clinica di questo studio, sta nel fatto che la presenza di discinesia tardiva potrebbe essere considerata un potenziale marker prognostico, anche se sono necessarie ulteriori ricerche per differenziare esattamente i fattori di rischio dagli indicatori prognostici.

Gli autori concludono, quindi, che il trattamento a lungo termine della schizofrenia, la presenza di discinesia tardiva e, soprattutto, di discinesia tardiva insieme a disturbi extrapiramidali, sono associate ad una psicopatologia più severa, a maggiori disturbi extrapiramidali, a un livello di produttività inferiore e ad una peggiore qualità della vita.

Parole chiave: schizofrenia, discinesia tardiva, studio prospettico.

Riferimento bibliografico

Haya Ascher-Svanum H et al. Tardive dyskinesia and 3 year course of schizophrenia. J Clin Psychiatry 2008; e1-9.

Normativa in materia di sicurezza per i prodotti biologici approvati negli Stati Uniti e nell'Unione europea

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

I prodotti biologici sono una classe di farmaci relativamente nuova. Dal 1982 ad oggi più di 250 prodotti biologici, compresi derivati del sangue, prodotti a base di anticorpi monoclonali e vaccini ricombinanti sono stati approvati dalle Autorità regolatorie. Tra il 2003 e il 2006, i biologici rappresentano il 24% ed il 22% di tutti le nuove entità chimiche approvate dagli Stati Uniti e dall'Unione Europea, rispettivamente. Dato che i biologici determinano dei rischi specifici e sono disponibili limitate informazioni sulla natura e la tempistica delle azioni regolatorie su problemi di sicurezza rilevati successivamente la loro autorizzazione, il presente studio si è proposto di analizzare la natura, la frequenza ed i tempi relativi alle azioni regolatorie su questi prodotti intraprese in USA e in UE nel periodo gennaio 1995-giugno 2007.

Per gli USA sono stati inclusi i prodotti approvati dai Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) and Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Per l'UE, le informazioni sono state ricavate tra gli EPAR (European Public Assessment Report) dell'EMA. Sono stati, invece, esclusi i prodotti con estensione delle indicazioni durante il periodo in studio, i vaccini, i prodotti allergenici, biologici da sottoporre ad ulteriore lavorazione e quelli utilizzati a scopo di trasfusione o i plasma expanders.

I biologici sono stati suddivisi in classi terapeutiche in accordo con il sistema di classificazione ATC e in classi funzionali di anticorpi, citochine, enzimi, fattori di crescita, ormoni, interferoni, recettori e altri/vari. Gli anticorpi monoclonali sono stati ulteriormente classificati in murini, chimerici e umanizzati.

Le azioni regolatorie sulla sicurezza sono state definite come: comunicazioni scritte agli operatori sanitari, black box warning post-approvazione (solo per gli USA) e ritiri dal mercato per motivi di sicurezza.

Un totale di 174 prodotti biologici è stato approvato nel periodo in esame (136 negli USA e 105 nell'UE, 67 dei quali in entrambi i Paesi). Sono state intraprese 82 azioni regolatorie per 41 dei 174 biologici (23.6%) che comprendevano 46 comunicazioni scritte da parte dell'FDA e 17 da parte dell'EMA, 19 black box warning post-approvazione e nessun ritiro.

Il tempo medio per le azioni regolatorie è stato di 3,7 anni; il 70,7% di tutte le azioni sono state pubblicate entro 5 anni dall'approvazione del farmaco.

La probabilità di una prima azione regolatoria è stata del 14% nei 3 anni dopo l'approvazione (95% CI 9-19%) e del 29% nei 10 anni seguenti l'autorizzazione (20-37%). I biologici che sono stati i primi ad essere approvati nell'ambito della loro classe di appartenenza hanno mostrato un maggiore rischio di incorrere in atti regolatori rispetto ai farmaci della stessa classe ma approvati successivamente (HR 3,7; 1,5-9,5).

Relativamente alla prima azione regolatoria, i biologici approvati tra luglio 2001 e giugno 2007 non presentavano un aumento del rischio rispetto ai prodotti autorizzati tra il gennaio 1995 e il giugno 2001 (HR 1,5; 0,8-2,8). Rispetto agli ormoni, il rischio più alto è stato osservato con gli anticorpi (HR 12,1; 3,6-40,9), le citochine (HR 17,3; 3,5-86,1), i fattori di crescita (HR 8,2; 1,4-49,1), gli interferoni (HR 7,3; 1,6-32,8) e i recettori (HR 34,2; 5,6-211,1).

Rispetto agli anticorpi monoclonali umanizzati quelli chimerici presentavano un rischio maggiore ma non significativo (HR 2,9; 0,9-9,9), mentre gli anticorpi murini mostravano un rischio minore (HR 0,2; 0,03-0,7).

Le azioni regolatorie riguardavano per lo più disturbi generali e reazioni al sito di somministrazione (26.8% su 82), infezioni ed infestazioni (22%), disturbi al sistema immunitario (15.9%), neoplasie benigne e maligne e altri non specificati (12.2%).

Durante il periodo in studio sono stati emessi 61 atti regolatori per i 67 prodotti biologici approvati sia negli USA che nell'UE (9 dei quali della stessa natura in entrambi i Paesi)

I problemi di sicurezza identificati dopo l'approvazione di prodotti biologici sono stati spesso correlati ad effetti di immunomodulazione (infezioni). Anche se sono noti i limiti nella ricerca preclinica sui prodotti biologici, i risultati degli studi di farmacologia, preclinici e clinici potrebbero permettere di identificare i rischi potenziali connessi ai prodotti che necessitano di un attento monitoraggio post-approvazione.

Tra i limiti dello studio gli autori riportano i seguenti:

- l'inclusione dei soli prodotti biologici con autorizzazione all'immissione in commercio determina una probabile sottostima di azioni regolatorie
- il limitato campione in esame e l'esiguo numero di azioni regolatorie che rientrano nell'intervallo di confidenza al 95% rende impegnativo valutare i risultati non statisticamente significativi.

Conflitto di interesse: il dipartimento cui afferiscono gli autori dell'articolo ha ricevuto finanziamenti da diverse ditte farmaceutiche.

Parole chiave: sicurezza, prodotti biologici, azioni regolatorie.

Riferimento bibliografico

Giezen TJ et al. Safety-related regulatory actions for biologicals approved in the United States and the European Union. JAMA 2008, 300: 1887-96.

Alemtuzumab vs interferone β 1a nella sclerosi multipla iniziale: *Campth-1H in Multiple Sclerosis (CAMMS223) trial*

A cura del Dott. Gianluca Miglio

L'alemtuzumab (*) è un anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro il CD52 esposto sui linfociti T, sulle cellule natural killer e sui monociti. La somministrazione di cicli di alemtuzumab causa una prolungata deplezione delle cellule T e una modulazione del *repertoire* linfocitario. Gli studi condotti sui pazienti con sclerosi multipla (SM) secondariamente progressiva hanno suggerito l'efficacia dell'alemtuzumab nel sopprimere le recidive, ma non la progressione della disabilità. Gli studi sui pazienti con SM recidivante-remittente hanno, invece, mostrato che l'alemtuzumab stabilizza o migliora i deficit esistenti. Su queste basi è stato ipotizzato che la fase secondariamente progressiva della malattia possa essere attribuita alla neurodegenerazione postinfiammatoria e che l'immunoterapia somministrata nella fase iniziale della malattia dovrebbe influenzare la disabilità a lungo-termine.

Lo studio, in singolo cieco, randomizzato di fase II, ha confrontato l'alemtuzumab all'interferone (INF) β 1a in pazienti con SM recidivante-remittente iniziale non trattati in precedenza. Dal dicembre 2002 al luglio 2004, 334 pazienti afferenti a 49 centri in Europa e negli Stati Uniti sono stati randomizzati a ricevere una volta all'anno alemtuzumab 12 mg/die (n=113) o 24 mg/die (n=110), in infusione endovenosa in 5 giorni consecutivi durante il mese 1 e in 3 giorni consecutivi durante i

mesi 12 e 24 (in questo caso a discrezione del medico se la conta delle cellule T CD4+ era $\geq 100 \times 10^6$ cellule/l) o INF β 1a 44 μ g (n=111) per via sottocutanea 3 volte a settimana dopo aggiustamento della dose.

Tutti i pazienti hanno ricevuto metilprednisolone 1 g per 3 giorni, come premedicazione in concomitanza ai cicli per coloro che ricevevano l'alemtuzumab. Alcuni pazienti hanno anche assunto antistaminici o antipiretici a discrezione dei ricercatori. Criteri di eleggibilità sono stati: diagnosi di SM recidivante-remittente con comparsa dei sintomi entro i 36 mesi dall'arruolamento; almeno 2 eventi clinici nei 2 anni precedenti; punteggio sulla *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) ≤ 3 ; una o più lesioni rilevabili evidenti in almeno una di 4 NMR al massimo in un mese. Sono stati esclusi i pazienti che avevano assunto in precedenza trattamenti di tipo *disease-modifying*, quelli con storia di autoimmunità clinicamente significativa o con anticorpi anti-recettore per la tireotropina.

Misure di outcome sono stati i punteggi EDSS e la comparsa di recidive valutati trimestralmente in cieco da un neurologo. La sicurezza dei trattamenti è stata altresì valutata trimestralmente da un neurologo al corrente del trattamento. Misure co-primarie di efficacia sono state il tempo necessario per raggiungere un livello stabile di disabilità e la frequenza delle recidive. Un accumulo sostenuto di disabilità è stata definita come un aumento di 1,5 punti sulla scala EDSS per i pazienti con punteggio basale 0, e di 1,0 punti per quelli con punteggio basale ≥ 1 . Il periodo d'insorgenza di una sostenuta disabilità è stato stabilito al momento del primo aumento del punteggio EDSS, escluse le recidive. Una recidiva è stata definita come la comparsa di un nuovo sintomo o il peggioramento di quelli già esistenti, persistente per almeno 48 h, che ha comportato un oggettivo cambiamento nell'esame neurologico, attribuibile alla SM, a temperatura corporea normale e preceduto da almeno 30 giorni di stabilità clinica. Outcome secondari sono stati il numero di pazienti che non hanno avuto recidive, i cambiamenti nell'entità delle lesioni (osservate nelle immagini NMR T₂-pesate) e del volume cerebrale (misurato tramite il metodo di Losseff dalle immagini NMR T₁-pesate). La funzione della tiroide, i livelli di anticorpi anti-recettore per la tireotropina e quelli delle sottopopolazioni linfocitarie sono stati misurati trimestralmente. È stata valutata anche la presenza di anticorpi leganti l'alemtuzumab. Sono stati registrati tutti gli eventi avversi comparsi entro i 36 mesi; gli eventi avversi seri e i disordini associati ad autoimmunità che si sono manifestati prima del 1 marzo 2008.

All'arruolamento le caratteristiche demografiche e cliniche erano simili tra i gruppi: età 32 anni; donne 64%; etnia caucasica 90%; punteggio EDSS medio 2,0; periodo dalla prima recidiva 1,3 anni.

Nel settembre 2005, il *safety monitoring board* ha raccomandato la sospensione dei trattamenti con l'alemtuzumab a causa di tre casi di porpora trombocitopenica immune, uno dei quali fatale. Al momento della sospensione, 2 pazienti non avevano ancora ricevuto il secondo ciclo (al mese 12), mentre 155 pazienti non avevano potuto ricevere il terzo ciclo (al mese 24). Altri 3 pazienti con porpora trombocitopenica immune sono stati identificati a dicembre 2005, a luglio 2006 e a settembre 2006. Un caso di porpora trombocitopenica immune cronica e asintomatica è stato rilevato nel gruppo INF β 1a. Un maggior numero di pazienti nel gruppo INF β 1a, rispetto a quello alemtuzumab, ha interrotto precocemente il trattamento, in gran parte per assenza di efficacia ed eventi avversi e solo il 59% ha completato lo studio.

Tra i gruppi che hanno ricevuto l'alemtuzumab 12 mg o 24 mg non sono state rilevate differenze significative per nessuna delle misure di outcome e di sicurezza valutate. Rispetto a INF β 1a, l'alemtuzumab ha ridotto significativamente la percentuale di accumulo sostenuto di disabilità (26,2% vs 9,0%; HR 0,29; CI 95% 0,16-0,54; p<0,001) e la frequenza per anno delle recidive (0,36 vs 0,10; HR 0,26; CI 95% 0,16-0,41; p<0,001). Il punteggio di disabilità medio, su una scala di 10 punti, è aumentato di 0,39 punti nel gruppo alemtuzumab e di 0,38 punti in quello INF β 1a

($p < 0,001$). Nel gruppo alemtuzumab, rispetto a quello INF β 1a, l'entità delle lesioni è stata ridotta significativamente ($p = 0,005$). La variazione del volume cerebrale tra il valore al mese 12 e quello al mese 36 è stato -0,2% nel gruppo INF β 1a e +0,9% in quello alemtuzumab ($p = 0,02$).

Praticamente tutti i pazienti hanno riportato almeno un evento avverso. Gli eventi avversi nel gruppo alemtuzumab, rispetto a quelli nel gruppo INF β 1a, hanno incluso autoimmunità (disordini della tiroide [23% vs 3%]), porpora trombocitopenica immune [3% vs 1%] e infezioni [66% vs 47%]).

Nei pazienti con SM recidivante-remittente iniziale, l'alemtuzumab è risultato più efficace dell'INF β 1a ma è stato associato ad autoimmunità che si è manifestata in forma più seria come porpora trombocitopenica.

(* *In Italia alemtuzumab, in classe H OSP1, è attualmente indicato per il trattamento di pazienti affetti da leucemia linfocitica cronica a cellule B per i quali la chemioterapia di combinazione con fludarabina non è appropriata.*

Nell'editoriale di accompagnamento viene sottolineato che i punti di forza dello studio sono stati l'aver incluso pazienti che non avevano assunto terapie precedenti, con una malattia in fase molto iniziale e di aver confrontato l'alemtuzumab con una terapia standard. I limiti sono stati il disegno in singolo cieco (che potrebbe aver contribuito all'elevato numero di abbandoni nel gruppo INF β 1a) e l'interruzione precoce dello studio. Ciò nonostante, i risultati dimostrano gli evidenti benefici dell'alemtuzumab sulla frequenza delle recidive, sulla disabilità sostenuta e sui parametri NMR di progressione dell'infiammazione e dell'atrofia. Tali benefici però sono stati ottenuti a fronte di significative complicanze. Lo studio non ha avuto una potenza sufficiente per determinare le complicanze rare, inclusa la leucoencefalopatia multifocale progressiva. Viene posta poi l'attenzione sul significato del miglioramento osservato che, quasi certamente, è dovuto alla riduzione della disabilità conseguente alle recidive piuttosto che quella legata alla progressione secondaria. I dati di questo studio, inoltre, evidenziano il valore di una terapia aggressiva intrapresa all'inizio del processo patogenetico, quando cioè la gran parte del danno infiammatorio è subclinico e la disabilità è assente o media in molti pazienti.

Conflitto di interesse: lo studio è stato sponsorizzato da Genzyme e Bayer Schering Pharma.

Parole chiave: alemtuzumab, sclerosi multipla, interferone β 1a.

Riferimenti bibliografici

Coles AJ et al. Alemtuzumab vs interferon beta-1a in early multiple sclerosis. N Engl J Med 2008; 359: 1786-801.

Hauser SL. Multiple lessons for multiple sclerosis. N Engl J Med 2008; 359: 1838-41.

**CENTRO DI INFORMAZIONE SUL FARMACO
della SOCIETA' ITALIANA DI FARMACOLOGIA**http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php

Direttore	Prof Achille Caputi (Presidente SIF, Università di Messina)
Coordinatori	Dott.ssa Maria Rosa Luppino (Università di Messina) Dott. Federico Casale (Università di Torino) Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Elisa Benetti (Università di Torino) Dott.ssa Ilaria Campesi (Università di Sassari) Dott.ssa Paola Cutroneo (Università di Messina) Dott.ssa Paola D'Incau (Università di Verona) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Università di Napoli) Dott.ssa Laura Franceschini (Università di Brescia) Dott.ssa Maria Silvia Gagliostro (Università di Messina) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino) Dott.ssa Alessandra Russo (Università di Messina) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa)
Supervisione	Prof.ssa Elisabetta Cerbai (Università di Firenze) Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

Contatti: sif@unito.it**DISCLAIMER – Leggere attentamente**

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 (sif@unito.it), 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/farmaci/info_farmaci.php, sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate.

Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro.

Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF – Farmaci in Evidenza" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

RICEZIONE NEWSLETTER

Nella consapevolezza che le e-mail indesiderate sono oggetto di disturbo, vi informiamo che il vostro indirizzo viene conservato e trattato nel rispetto del DL 196/03 ed in qualsiasi momento potrà esserne richiesta la modifica o cancellazione come previsto dall'articolo 13. Tutti i destinatari della e-mail sono in copia nascosta (Privacy L. 75/96). Qualora non intendeste ricevere ulteriori comunicazioni vi preghiamo di inviare una risposta all'indirizzo sif.farmacologia@segr.it con oggetto: CANCELLA.

SIF – Soddisfazione del lettore

La soddisfazione del "Cliente" costituisce un obiettivo della SIF. Se sei un Socio, compila il questionario che trovi all'indirizzo http://www.sifweb.org/societa/quality/sif_soddisfazione_socio_2008_nl.doc. Se non sei un Socio, mandaci comunque il tuo feedback su "Farmaci in evidenza" con un'e-mail a sif@unito.it.