Newsletter numero 326 del 01.09.2022

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 e sicurezza di Daprodustat per il trattamento dell'anemia in pazienti con insufficienza renale cronica e in dialisi incidente: risultati di uno studio clinico randomizzato
- Efficacia e sicurezza di Carotuximab più Pazopanib vs Pazopanib in monoterapia per il trattamento di pazienti con angiosarcoma avanzato
- Analisi dell'overall survival in pazienti affetti da linfoma di Hodgkin di stadio III o IV e trattati con Brentuximab Vedotin
- Efficacia e sicurezza di Dapagliflozin in base all'uso pregresso di farmaci cardiovascolari, in pazienti con diabete di tipo 2: un'analisi secondaria prespecificata di uno studio clinico randomizzato.
- Efficacia e sicurezza di una formulazione transdermica di cannabidiolo negli adulti con epilessia focale

- ***Dispositivi Medici in Evidenza -***

- Una revisione sistematica e una network meta-analisi di studi randomizzati e controllati sulla scelta del dispositivo di accesso venoso centrale per la somministrazione di chemioterapici

Efficacia e sicurezza di daprodustat per il trattamento dell'anemia in pazienti con insufficienza renale cronica e in dialisi incidente: risultati di uno studio clinico randomizzato

A cura della dott.ssa Liberata Sportiello

I primi 90 giorni dall'inizio della dialisi sono un periodo ad alto rischio per i pazienti, con un rischio di mortalità doppio rispetto a quello dei successivi 9 mesi. La dialisi incidente (ID) è arbitrariamente definita come dialisi iniziata entro 90-120 giorni. I pazienti in dialisi incidente subiscono bruschi cambiamenti fisiologici e psicologici, incluso il flusso metabolico dovuto alla clearance dei mediatori uremici, la correzione dell'anemia e le variazioni dei parametri della malattia metabolica ossea, della pressione sanguigna e del volume extracellulare. I pazienti hanno anche evidenza di accresciuta infiammazione e malnutrizione proteico-calorica. Pochi studi hanno esaminato l'efficacia e la sicurezza degli agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA) e dei nuovi inibitori del fattore inducibile dall'ipossia (HIF, *hypoxia-inducible factor*) della prolilidrossilasi (PH) durante questa importante fase della malattia renale cronica (CKD).
La scoperta della via sensibile all'ossigeno e la successiva identificazione e sperimentazione di composti che inducono la sintesi e la secrezione di eritropoietina endogena rappresentano una strategia alternativa per correggere l'anemia da CKD. Questi composti stimolano l'eritropoiesi attraverso l'inibizione degli enzimi prolilidrossilasi, stabilizzando i fattori di trascrizione HIF-α e inducendo i geni HIF-reattivi coinvolti nell'adattamento all'ipossia, tra cui l'eritropoietina endogena, il fattore di crescita dell'endotelio vascolare e alcuni geni che regolano l'assorbimento, la mobilitazione e il trasporto del ferro. I potenziali vantaggi degli inibitori HIF-PH rispetto agli ESA convenzionali includono i livelli fisiologici di eritropoietina endogena, il dosaggio orale, una maggiore disponibilità di ferro per l'eritropoiesi e la correzione dell'anemia nei pazienti che sono iporesponsivi agli ESA.
Il daprodustat, un inibitore HIF-PH, ha mostrato la stessa efficacia dell'epoetina alfa o della darbepoetina alfa in precedenti studi clinici in pazienti con insufficienza renale cronica e in quelli sottoposti a dialisi. Tuttavia, l'efficacia e la sicurezza di daprodustat nei pazienti con ID non sono state valutate.

Alla luce di ciò, nello studio di seguito presentato, pubblicato sulla rivista scientifica *JAMA Internal Medicine*, è stato valutato il profilo di efficacia e sicurezza per un periodo di 52 settimane di daprodustat vs darbepoetina alfa nel trattamento dell'anemia da insufficienza renale cronica nei pazienti con dialisi incidente.

Questo studio clinico di fase 3, prospettico, randomizzato e in aperto (ASCEND-ID - Anemia Studies in CKD: *Erythropoiesis via a Novel PHI Daprodustat in Incident Dialysis*) è stato condotto dall'11 maggio 2017 al 24 settembre 2020 in 90 centri in 14 paesi, confrontando daprodustat e darbepoetina alfa in pazienti che avevano iniziato di recente l'emodialisi (HD) o la dialisi peritoneale (PD). Lo studio ASCEND-ID consisteva in 4 periodi: screening, stabilizzazione (dal giorno 1 alla settimana 28), periodo di valutazione (dalla settimana 28 alla settimana 52) e follow-up (dalla settimana 56 alla settimana 58). I pazienti randomizzati sono stati valutati ogni 2 settimane fino alla settimana 8 e poi ogni 4 settimane fino alla settimana 52. Tutti i pazienti hanno completato una visita di follow-up post-trattamento tra le settimane 56 e 58. I pazienti con insufficienza renale cronica erano eleggibili se avevano pianificato di iniziare la dialisi entro 6 settimane dalla visita di screening o l'avevano iniziata di recente (HD o PD iniziate e ricevute entro 90 giorni prima della randomizzazione), avevano una concentrazione di emoglobina (Hb) nel sangue di screening compresa tra 8,0 e 10,5 g/ dL e una concentrazione di Hb randomizzata da 8,0 a 11,0 g/dL, e con livelli adeguati di ferro (livello di ferritina sierica >100 ng/mL e saturazione della transferrina >20%). I pazienti sono stati esclusi dallo studio se avevano utilizzato un trattamento ESA entro 8 settimane prima dello screening, fatta eccezione per un uso limitato come parte dell'inizio della dialisi.
I pazienti sono stati stratificati per modalità di dialisi (HD vs PD) e per inizio della dialisi pianificato vs non pianificato o urgente. Un inizio non pianificato o urgente è stato definito come assenza di cure nefrologiche o rinvio nei 4 mesi precedenti e/o inizio HD con accesso vascolare temporaneo senza una precedente pianificazione per dialisi cronica o inserimento recente (<2 settimane) di catetere PD. Dopo la stratificazione, i pazienti sono stati randomizzati a ricevere in rapporto 1:1 daprodustat o darbepoetina alfa.

L'obiettivo principale era dimostrare la non inferiorità di daprodustat rispetto a darbepoetina alfa nell'aumentare e mantenere la concentrazione di Hb durante il periodo di valutazione, valutata come variazione media della concentrazione di Hb rispetto al basale durante il periodo di studio. L'outcome secondario era la dose media mensile di ferro per via endovenosa (IV) durante il periodo di studio (dal basale alla settimana 52). Sono state, inoltre, confrontate tra i gruppi di trattamento l'incidenza e la gravità degli eventi avversi e degli eventi avversi gravi, con particolare attenzione ai principali eventi avversi cardiovascolari (MACE), eventi tromboembolici e ospedalizzazione per insufficienza cardiaca.
Lo studio è stato designato per arruolare circa 300 pazienti al fine di fornire ad almeno 100 pazienti trattati con daprodustat per 1 anno un'esposizione sufficiente al trattamento. Con questa dimensione del campione e l'assunzione di una deviazione standard (DS) di 1,5 g/dL tra i pazienti per l'end point primario, lo studio presentava più del 90% di potenza per testare l'ipotesi di non inferiorità primaria. Per l'endpoint primario, la variazione media della concentrazione di Hb dal basale al periodo di studio è stata valutata mediante un modello di analisi della covarianza aggiustando per la concentrazione di Hb al basale, il tipo di modalità di dialisi e la modalità di inizio della dialisi nella popolazione *intent-to-treat*. La non inferiorità di daprodustat rispetto a darbepoetina alfa era tale se il limite inferiore dell'IC 95% della differenza di concentrazione di Hb superava -0,75 g/dL.
Complessivamente, 518 pazienti sono stati sottoposti a screening in tutto il mondo, con 206 (40%) che non soddisfacevano i criteri di eleggibilità. I restanti 312 pazienti (60%; età mediana [IQR], 55 [45-65] anni; 194 [62%] maschi) sono stati randomizzati in 90 centri in 14 paesi a ricevere daprodustat (157 pazienti; età mediana [IQR], 52,0 [45-63] anni; 96 [61%] maschi) o darbepoetina alfa (155 pazienti; età mediana [IQR], 56,0 [45-67] anni; 98 [63%] maschi). Il trattamento randomizzato è stato interrotto prematuramente in 45 pazienti (29%) trattati con daprodustat e 39 (25%) trattati con darbepoetina alfa; 306 pazienti (98%) hanno completato lo studio. Solo 1 dei 312 pazienti (>99%) è deceduto.
In totale, 252 (81%) pazienti erano sottoposti a HD e 216 (69%) avevano pianificato l'inizio della dialisi. La concentrazione media di Hb al basale era 9,46 (1,00) g/dL nel gruppo daprodustat e 9,49 (0,97) g/dL nel gruppo darbepoetina alfa. L'uso di ferro EV al basale era simile tra i gruppi (daprodustat, 67%; darbepoetina alfa, 70%), sebbene la dose standardizzata di ferro EV mediana (IQR) al basale fosse inferiore nel gruppo daprodustat (87 mg/mese [0-230 mg/ mo]) rispetto al gruppo darbepoetina alfa (130 mg/mese [0-280 mg/mese]).
L'esposizione al trattamento randomizzato è stata simile tra i 2 bracci, con 135 pazienti (86%) nel braccio daprodustat e 139 (90%) nel braccio darbepoetina che hanno ricevuto un trattamento randomizzato per più di 6 mesi. La mediana (IQR) per la dose giornaliera di daprodustat era di 2 mg (0-8 mg) e per le 4 dosi settimanali di darbepoetina alfa era di 60 µg (30-160 µg). La durata mediana totale dell'esposizione (IQR) è stata di 12,0 mesi (9,6-12,0 mesi) per il braccio daprodustat e 12 mesi (11,8-12,1 mesi) per il braccio darbepoetina.
Durante il periodo di valutazione, la concentrazione media di Hb era 10,5 (1,0) g/dL nel braccio daprodustat e 10,6 (0,9) g/dL nel braccio darbepoetina alfa. La concentrazione media di Hb sia per il braccio daprodustat che per quello darbepoetina alfa è rimasta nell'intervallo di analisi compreso tra 10,0 e 11,5 g/dL. La variazione media aggiustata (SE) rispetto al basale nei gruppi daprodustat vs darbepoetina alfa è stata di 1,02 (0,09) g/dL vs 1,12 (0,09) g/dL, con una differenza di trattamento di -0,10 g/dL (IC 95%, -0,34 a 0,14 g/dL). È stata, quindi, ottenuta la non inferiorità di daprodustat rispetto a darbepoetina alfa al margine di non inferiorità prestabilito di -0,75 g/dL. Le analisi per sottogruppi e supplementari hanno fornito risultati coerenti con quelli dell'analisi primaria. La risposta Hb a daprodustat e darbepoetina alfa dal basale al periodo di valutazione è stata mantenuta indipendentemente dal livello basale di proteina C-reattiva ad alta sensibilità.
Sebbene vi sia stata una riduzione dell'uso medio mensile di ferro EV dal basale alla settimana 52 in entrambi i gruppi di trattamento, daprodustat non è risultato superiore a darbepoetina alfa nel ridurre l'uso mensile di ferro EV (differenza di trattamento media aggiustata, 19,4 mg/mese [95% CI, da –11,0 a 49,9]). L'uso medio mensile di ferro per via endovenosa tra i 2 gruppi di trattamento era generalmente simile (daprodustat, 142 (161) mg; darbepoetina alfa, 128 (137) mg). I pazienti che hanno ricevuto daprodustat hanno avuto un aumento della capacità totale di legare il ferro e una riduzione del livello di ferritina, mentre la saturazione della transferrina e il livello di ferro totale sono rimasti relativamente stabili. I risultati sono

stati simili per i pazienti che hanno ricevuto darbepoetina alfa a parte la capacità totale di legare il ferro, che è rimasta simile al basale.
In entrambi i gruppi di trattamento, il 3% dei pazienti (5 in daprodustat e 5 in darbepoetina alfa) ha soddisfatto i criteri di soccorso, con conseguente interruzione permanente del trattamento randomizzato. Il tasso di prima insorgenza di trasfusione di globuli rossi o di sangue intero durante il periodo di trattamento è stato simile tra i gruppi (daprodustat, 18 pazienti [12%]; darbepoetina alfa, 21 [14%]; hazard ratio, 0,88; 95 % CI, 0,47-1,66).
La percentuale di pazienti che ha manifestato eventi avversi ed eventi avversi gravi è stata generalmente simile tra i bracci di trattamento. I tassi di eventi avversi sono stati del 76% per daprodustat rispetto al 72% per darbepoetina alfa. L'incidenza di eventi avversi di particolare interesse è stata generalmente simile tra i gruppi di trattamento, a parte un peggioramento dell'ipertensione, che si è verificato in 38 pazienti (24%) nel gruppo daprodustat vs 29 (19%) nel gruppo darbepoetina alfa. Un numero maggiore di pazienti nel gruppo daprodustat ha richiesto modifiche ai farmaci per la pressione arteriosa durante il trattamento; 87 pazienti (58%) trattati con daprodustat e 73 (50%) trattati con darbepoetina alfa hanno richiesto almeno 1 cambiamento. La valutazione della prima insorgenza di un MACE ha mostrato che 19 pazienti (12%) randomizzati a daprodustat vs 15 (10%) randomizzati a darbepoetina alfa hanno sperimentato tale evento, mentre il tasso complessivo di mortalità per tutte le cause nel braccio daprodustat è stato dell'11% rispetto all'8% nel braccio darbepoetina alfa. La prima insorgenza di un MACE o di un evento tromboembolico si è verificata in 26 pazienti (17%) nel gruppo daprodustat e in 27 (17%) nel gruppo darbepoetina alfa, mentre un MACE o un ricovero per insufficienza cardiaca in 24 pazienti (15%) nel gruppo daprodustat e 18 (12%) nel gruppo darbepoetina alfa.

Questo studio ha dimostrato la non inferiorità di daprodustat rispetto a darbepoetina alfa in termini di aumento o mantenimento della concentrazione di Hb per 52 settimane in pazienti che ricevevano sia HD che PD incidenti. La differenza nella variazione di Hb rispetto al basale era di 0,10 g/dL tra i bracci di trattamento. Inoltre, la risposta a daprodustat era paragonabile a quella a darbepoetina alfa in diversi sottogruppi ed era robusta per entrambi i trattamenti, anche tra i pazienti con livelli più elevati di marcatori infiammatori come la proteina C-reattiva ad alta sensibilità. L'uso di ferro è risultato simile tra i pazienti trattati con daprodustat e darbepoetina alfa e, sebbene siano stati osservati cambiamenti nella cinetica del ferro con daprodustat, il significato di questi risultati non è chiaro. Il profilo di sicurezza era simile tra i due gruppi, anche se ulteriori studi sono necessari per valutare i dati sulla sicurezza a lungo termine.

Come evidenziato dagli autori, i limiti di questo studio includono una durata del trattamento relativamente breve di 52 settimane e una piccola dimensione del campione, che ha limitato la valutazione dei risultati di sicurezza del MACE. Il disegno in aperto potrebbe aver contribuito alla segnalazione distorta di eventi avversi. Inoltre, poichè in questo studio è stata utilizzata darbepoetina alfa, le conclusioni sulla non inferiorità rispetto ad altri ESA potrebbero essere limitate.
Infine, lo studio suggerisce che daprodustat può rappresentare una potenziale alternativa orale a uno degli ESA convenzionali per i pazienti con insufficienza renale cronica che iniziano la dialisi.

Parole chiave: efficacia, sicurezza, daprodustat, darbepoetina alfa, insufficienza renale cronica, dialisi incidente, studio clinico controllato e randomizzato di fase 3

Conflitto di interesse: Lo studio è stato supportato da GSK. Alcuni autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti o pagamenti da parte di diverse aziende farmaceutiche.

Riferimento bibliografico:
Singh AK, et al. Efficacy and Safety of Daprodustat for Treatment of Anemia of Chronic Kidney Disease in Incident Dialysis Patients: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 2022;182(6):592-602.

Efficacia e sicurezza di Carotuximab più Pazopanib vs Pazopanib in monoterapia per il trattamento di pazienti con angiosarcoma avanzato
A cura della Dott.ssa Federica Fraenza

Gli angiosarcomi sono tumori rari, aggressivi ed eterogenei di origine endoteliale e rappresentano circa il 3% dei sarcomi dei tessuti molli. Possono manifestarsi in qualsiasi struttura dei tessuti molli o visceri e circa la metà presenta una lesione cutanea primaria. La patogenesi comprende una precedente esposizione a radiazioni e danni infiammatori nella pelle cronicamente esposta al sole. La resezione chirurgica completa con o senza radioterapia perioperatoria è il trattamento ottimale per la malattia localizzata, ma circa il 50% dei pazienti muore per metastasi. Le opzioni di trattamento sono limitate per la malattia avanzata e sono di modesto beneficio, con una sopravvivenza globale mediana (OS) inferiore a 12 mesi. I regimi standard includono taxani, antracicline, gemcitabina e pazopanib, ma il controllo del tumore è di breve durata, con sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana che varia da 3,9 a 6,6 mesi. Pazopanib, un inibitore della tirosin-chinasi del recettore del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGFR), è stato approvato sulla base di un miglioramento della PFS rispetto al placebo nei pazienti con sarcomi refrattari alla chemioterapia. Tuttavia, l'attività è limitata. Infatti, non sono state osservate risposte complete, mentre la PFS mediana era di circa 3 mesi in una serie di 30 pazienti con angiosarcoma. Altri studi sugli inibitori del VEGFR hanno confermato un basso tasso di risposta e una PFS di 4 mesi o meno. Endoglina (CD105) è una glicoproteina densamente espressa sulle cellule endoteliali in proliferazione. È un corecettore β del fattore di crescita trasformante essenziale per l'angiogenesi ed è fortemente espresso sull'endotelio vascolare proliferante dei tumori. L'espressione di endoglina è sovraregolata nelle cellule endoteliali tumorali dopo l'inibizione della via del VEGF. I dati preclinici suggeriscono che il targeting simultaneo delle vie endoglina e VEGF può portare a un'inibizione dell'angiogenesi più efficace rispetto a entrambe le vie individualmente. Carotuximab è un anticorpo IgG1 che lega l'endoglina con alta specificità con conseguente inibizione del segnale. Carotuximab più pazopanib è stato studiato in uno studio di fase 1/2 a singolo braccio su più sottotipi di sarcoma dei tessuti molli e ha mostrato risposte complete durature nell'angiosarcoma cutaneo. La PFS mediana era di 7,8 mesi nei pazienti con angiosarcoma senza una precedente terapia con inibitori del VEGF.

Il presente studio ha valutato il beneficio clinico di carotuximab più pazopanib nei pazienti con angiosarcoma, utilizzando un disegno adattivo per consentire la modifica della dimensione del campione o l'arruolamento selettivo di pazienti con angiosarcoma cutaneo al fine di velocizzare e ottimizzare il processo.

Lo studio TAPPAS è uno studio clinico randomizzato di fase 3 multinazionale, multicentrico, in aperto, a gruppi paralleli, condotto tra il 16 febbraio 2017 e il 12 aprile 2019, in 31 centri negli Stati Uniti e nell'Unione Europea. I pazienti adulti senza un precedente trattamento con inibitori del VEGF o carotuximab sono stati randomizzati 1:1 a ricevere pazopanib a dose standard (braccio A) o carotuximab più pazopanib a dose standard (braccio B). I pazienti sono stati poi stratificati per tipo di angiosarcoma (cutaneo *vs* non cutaneo) e numero di linee di precedente terapia sistemica (0 *vs* 1-2). Per questo studio, l'angiosarcoma cutaneo includeva l'angiosarcoma primario della cute e/o del cuoio capelluto; tutti gli altri angiosarcomi, compreso l'angiosarcoma sottocutaneo primario, sono stati classificati come non cutanei. I pazienti randomizzati al braccio A hanno ricevuto pazopanib per OS, 800 mg/die. Quelli randomizzati al braccio B hanno ricevuto carotuximab per EV, 10 mg/kg settimanalmente, e pazopanib orale, 800 mg/die. L'*endpoint* primario era la sopravvivenza libera da progressione (PFS), valutata mediante revisione indipendente delle lesioni radiografiche e fotografie bidimensionali delle lesioni cutanee. L'imaging e la fotografia sono stati eseguiti ogni 42 giorni dalla data di randomizzazione. Gli *endpoint* secondari includevano il tasso di risposta obiettiva e la sopravviveza globale (OS). Lo studio ha arruolato pazienti di età pari o superiore a 18 anni con angiosarcoma avanzato istologicamente confermato non suscettibile di resezione chirurgica curativa. I pazienti erano *naive* al trattamento o avevano una progressione di malattia documentata durante o dopo la terapia sistemica più recente, entro 4 mesi prima dello screening. Altri criteri di inclusione erano un'adeguata funzionalità ematologica, renale ed epatica, un performance status di 0 o 1 e una risoluzione di tutti gli eventi avversi di grado 1 o

inferiore dalla precedente terapia antitumorale. I criteri di esclusione includevano la ricezione di radioterapia ad ampio campo entro 28 giorni o radioterapia a campo limitato entro 14 giorni dalla randomizzazione, ipertensione non controllata, ascite, versamenti pleurici o pericardici, sanguinamento attivo, emottisi, epatite virale attiva e metastasi cerebrali non trattate.
L'analisi dell'*endpoint* primario della PFS ha confrontato il braccio A con il braccio B utilizzando un log-rank test a 1 lato stratificato per localizzazione dell'angiosarcoma (cutaneo *vs* non cutaneo) e per precedenti linee di terapia sistemica (0 *vs* 1-2), con significatività pari a α=.05. La valutazione del profilo di sicurezza è stata effettuata su tutti i pazienti che hanno ricevuto una dose di uno dei due farmaci in studio. Un aumento della PFS di 3 mesi o più è stato considerato clinicamente rilevante. Un rapporto di rischio (HR) di 0,55 corrispondeva a un miglioramento della PFS mediana da 4,00 mesi a 7,27 mesi. A causa dell'incertezza dell'effetto del trattamento e dell'eterogeneità tra i sottogruppi cutanei e non cutanei, è stato utilizzato un disegno di studio adattivo.
Su un totale di 128 pazienti arruolati nello studio, 123 sono stati randomizzati. Di questi, 114 avevano dati valutabili: 69 (60%) erano donne e l'età mediana era di 68 anni; 57 (50%) avevano una malattia cutanea e 32 (28%) non avevano ricevuto alcun trattamento precedente. Sessantuno pazienti, di cui 8 non hanno ricevuto pazopanib dopo la randomizzazione, sono stati randomizzati a ricevere solo pazopanib (braccio A). Sessantadue pazienti sono stati randomizzati a ricevere carotuximab e pazopanib (braccio B), di cui 1 non ha ricevuto nessuno dei due farmaci, 2 non hanno ricevuto pazopanib e 1 non ha ricevuto carotuximab. Al momento del *cutoff* dei dati (14 marzo 2019), 50 su 61 pazienti nel braccio A e 48 su 62 nel braccio B si erano ritirati dallo studio. Nessun paziente è stato perso al follow-up. I 2 gruppi di trattamento erano bilanciati per quanto riguarda età, *performance status* e percentuale di pazienti con angiosarcoma cutaneo. La metà dei pazienti in ciascun braccio presentava una malattia cutanea (46% nel braccio A e 54% nel braccio B). Quindici pazienti (28%) nel braccio A hanno ricevuto il trattamento come terapia sistemica di prima linea rispetto a 17 (28%) nel braccio B. Il tempo mediano di follow-up per la sopravvivenza globale è stato di 4,6 anni. La PFS mediana era di 4,3 mesi nel braccio A *vs* 4,2 mesi nel braccio B. L'OS mediana, invece, era di 7,7 mesi nel braccio A e 10,9 mesi nel braccio B.
Relativamente al profilo di sicurezza, l'anemia e l'affaticamento sono stati osservati più comunemente dopo il trattamento di combinazione rispetto a pazopanib in monoterapia. Altri eventi avversi di grado 3 o superiore sono stati valori di laboratorio al di fuori dell'intervallo di riferimento, inclusi aumento dei livelli di enzimi e diminuzione dei livelli di elettroliti. Tre pazienti (5%) nel braccio pazopanib hanno manifestato nausea di grado 3 o superiore rispetto a 7 (11%) nel braccio di associazione. Tre pazienti (5%) nel braccio pazopanib presentavano sepsi di grado 3 o superiore, rispetto a nessun paziente nel braccio di associazione. Gli eventi avversi di tutti i gradi più comuni nel braccio pazopanib in monoterapia rispetto al braccio in combinazione sono stati affaticamento (55% *vs* 61%), cefalea (23% *vs* 64%), diarrea (51% *vs* 57%), nausea (49% *vs* 48%), vomito (23% *vs* 38%), anemia (9. 4% *vs* 44%), epistassi (4% *vs* 56%) e ipertensione (55% *vs* 36%). Tre pazienti (6%) nel braccio pazopanib sono deceduti entro 30 giorni dalla fine del trattamento di prova (1 per insufficienza multiorgano, 1 per insufficienza epatica e 1 per sepsi), rispetto a 5 (8%) nel braccio di combinazione (3 per progressione della malattia e 2 per insufficienza respiratoria).

Lo studio TAPPAS è stato, secondo gli autori, il primo studio randomizzato di fase 3 condotto tra pazienti con angiosarcomi e rappresenta il più grande studio prospettico sull'angiosarcoma fino ad oggi. L'endpoint primario per la PFS non è stato raggiunto. Vista l'eterogeneità biologica degli angiosarcomi, il lavoro futuro dovrebbe concentrarsi sullo sviluppo di biomarcatori per terapie sistemiche specifiche.

Riferimento bibliografico: Jones RL, Ravi V, Brohl AS, Chawla S, Ganjoo KN, Italiano A, Attia S, Burgess MA, Thornton K, Cranmer LD, Cheang MCU, Liu L, Robertson L, Adams B, Theuer C, Maki RG. Efficacy and Safety of TRC105 Plus Pazopanib vs Pazopanib Alone for Treatment of Patients With Advanced Angiosarcoma: A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2022 May 1;8(5):740-747.

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

Parole chiave: angiosarcoma, pazopanib, carotuximab, biomarcatori.

Analisi dell'overall survival in pazienti affetti da linfoma di Hodgkin di stadio III o IV e trattati con Brentuximab Vedotin

A cura del Dott. Giacomo Luci e del Prof. Antonello Di Paolo

Il linfoma di Hodgkin (LH) è una neoplasia che interessa il sistema linfoide secondario. Gli stadi avanzati sono stati trattati per decenni in prima linea con lo standard di cure ABVD (Doxorubicina, Bleomicina, Vinblastina e Dacarbazina). Tuttavia, una percentuale sostanziale di pazienti subisce una ricaduta oppure la neoplasia è refrattaria alla terapia.
Sono stati studiati vari schemi di trattamento che hanno mostrato vantaggi in termini di sicurezza o di progressione libera da malattia (*progression free survival*, PFS) rispetto a ABVD. Nonostante ciò, non sono stati osservati miglioramenti in termini di sopravvivenza globale (overall survival, OS), oppure il vantaggio in termini di OS (a 10 anni) era contrastato dai notevoli effetti tossici (schema BEACOPP rispetto a COPP-ABVD).

Poiché i precedenti schemi di trattamento non hanno portato vantaggi significativi in termini di OS, in questo studio multicentrico, randomizzato ed in aperto sono stati analizzati l'efficacia e la sicurezza di brentuximab vedotin (un immunoconiugato anticorpo-farmaco) in associazione a doxorubicina, vinblastina e dacarbazina (A+AVD) a confronto con il trattamento standard (ABVD) in pazienti affetti da LH avanzato.

Questo trial ha visto partecipare un totale di 1334 pazienti, di cui 664 assegnati al gruppo A+AVD e 670 al gruppo ABVD. Le caratteristiche demografiche erano simili nei due gruppi di trattamento, e confrontabili con i dati demografici ed epidemiologici real world inerenti il LH. Tutti i pazienti avevano un'età ≥ 18 anni ed il 14% di essi aveva un'età di almeno 60 anni, con LH istologicamente confermato.
Il regime di cura A+AVD consisteva in 1,2 mg/kg di brentuximab vedotin, 25 mg/m2 di doxorubicina, 6 mg/m2 di vinblastina e 375 mg/m2 di dacarbazina. I pazienti del regime ABVD ricevevano doxorubicina 25 mg/m2, bleomicina 10 U/m2, vinblastina 6 mg/m2 e dacarbazina 375 mg/m2. In ogni regime, i farmaci eranostati somministrati per via endovenosa nei giorni 1 e 15 di ciascun ciclo di 28 giorni per un massimo di sei cicli. A seguito di un'aumentata incidenza di neutropenia febbrile, anche nel regime A+AVD è stato utilizzato il fattore stimolante le colonie di granulociti (G-CSF).
L'endpoint primario dello studio è stata l'analisi della PFS (valutata fino a 6 anni di follow-up) e l'endpoint secondario è stato l'OS. Per quanto riguarda la sicurezza è stata analizzata la risoluzione e il miglioramento della neuropatia periferica, l'incidenza di tumori secondari, l'incidenza e gli esiti di gravidanze tra le pazienti e i loro partner.
L'efficacia del nuovo trattamento A+AVD è stata messa in evidenza dai risultati ottenuti in termini di follow-up mediano nell'analisi dell'OS (73 mesi) e dal numero di decessi registrati (39 nel gruppo A+AVD e 64 nel gruppo ABVD). L'analisi della OS ha favorito significativamente A+AVD rispetto a ABVD [hazard ratio (HR), 0,59; intervalli di confidenza al 95% (IC95%), 0,40-0,88; p = 0,009]. Le stime di OS a 6 anni erano del 93,9% (95% CI, 91,6-95,5) nel gruppo A+AVD e dell'89,4% (95%CI, 86,6-91,7) nel gruppo ABVD. In un'analisi multivariata che ha incluso l'aggiustamento simultaneo per le caratteristiche demografiche e di base della malattia, il beneficio di OS con A+AVD rispetto a ABVD era preservato (HR per la morte, 0,53; IC95%, 0,34-0,83).
Per quanto riguarda la sicurezza, la maggior parte dei pazienti (89,3% nel gruppo A+AVD e 90,7% nel gruppo ABVD) ha completato i sei cicli di trattamento. Nella popolazione analizzata per la sicurezza, l'uso della terapia successiva è stato meno frequente con A+AVD che con ABVD (20,4% contro il 23,8% dei pazienti), includendo un minor numero di trapianti autologhi (6,6% contro 9,0%) e trapianti allogenici di cellule staminali (0,6% contro 1,8%).
Brentuximab vedotin, da solo o in combinazione con altra terapia, ha rappresentato il trattamento di seconda linea più comune nel gruppo ABVD (il 10,5% dei pazienti), mentre le immunoterapie (es., nivolumab) sono state utilizzate meno frequentemente nel gruppo A+AVD rispetto al gruppo ABVD (2,7% vs 4,2%). Al contrario, la prescrizione di cicli radioterapici è stata simile nei due gruppi di trattamento. L'incidenza della neuropatia periferica si è rivelata maggiore con A+AVD che con ABVD e all'ultimo follow-up è stata notata una neuropatia in atto (18,9% contro 9,0%), sebbene la maggior parte dei pazienti (85,6%) ha avuto una risoluzione completa o un miglioramento dei sintomi.

Questo trial ha evidenziato come il trattamento con A+AVD ha comportato un rischio di morte significativamente inferiore del 41% rispetto a quello osservato con la terapia con ABVD. Questo risultato si è tradotto in una differenza complessiva di mortalità di 4,5 punti percentuali a favore di A+AVD a 6 anni.

Il trattamento del LH avanzato è stato una storia di successo in oncologia, ma negli ultimi decenni sono stati fatti solo modesti progressi. Tuttavia, in questo trial, lo schema di trattamento A+AVD ha portato ad un miglioramento sia della PFS che della OS.

Parole chiave: brentuximab vedotin, associazione doxorubicina-vinblastina-dacarbazina, linfoma di Hodgkin, overall survival, progressione libera da malattia, studio clinico randomizzato

Conflitti d'interesse: I conflitti d'interesse sono dichiarati all'interno dell'articolo pubblicato e nel sito web del NEJM.

Riferimenti bibliogafici: Ansell SM, Radford J, Connors JM, Długosz-Danecka M, Kim W-S, Gallamini A, et al. Overall Survival with Brentuximab Vedotin in Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med2022;387:310–20. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206125.

Efficacia e sicurezza di Dapagliflozin in base all'uso pregresso di farmaci cardiovascolari, in pazienti con diabete di tipo 2: un'analisi secondaria prespecificata di uno studio clinico randomizzato.

A cura della Dott.ssa Consiglia Riccardi

Gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT2) bloccano il riassorbimento del glucosio nel tubulo prossimale del rene e promuovono la glicosuria, con comprovati effetti sulla riduzione di eventi cardiovascolari (CV) selezionati (rischio di morte CV o ospedalizzazione per insufficienza cardiaca [HFF]) ed inoltre, prevengono la progressione di malattia renale in pazienti con diabete di tipo 2.
A causa di varie comorbidità CV e renali, i pazienti con diabete di tipo 2 usano frequentemente inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o bloccanti dei recettori dell'angiotensina (ACEi/ARB), beta-bloccanti, diuretici e antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi (MRA), farmaci che influenzano anche il rischio di scompenso cardiaco o la progressione della malattia renale.
Inoltre, poiché gli inibitori SGLT2 hanno notoriamente effetti diuretici ed antiipertensivi, esiste la preoccupazione che il loro impiego possa essere dannoso con l'uso concomitante di farmaci con effetti simili. Tuttavia, i dati sulla potenziale interazione terapeutica tra questi farmaci CV, con conseguente variazione del profilo di efficacia e sicurezza degli inibitori SGLT2, sono limitati.

Gli autori della presente analisi secondaria dello studio DECLARE-TIMI 58 (Dapaglifozin Effect on Cardiovascular Events-Thrombolysis in Myocardial Infarction 58) hanno cercato di verificare se dapagliflozin riducesse in modo consistente il rischio di esiti CV e renali e se la sicurezza dello stesso differisse con o senza l'uso in background di vari farmaci cardiovascolari, comunemente utilizzati dai pazienti con diabete di tipo 2.

DECLARE-TIMI 58 è uno studio randomizzato, in doppio cieco e multinazionale, che ha coinvolto 17.160 pazienti con diabete di tipo 2 e malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD) accertata o con fattori di rischio multipli per ASCVD e con una clearance della creatinina di 60 mL/min o superiore. Per ASCVD accertata si intendeva pazienti con età pari o superiore ai 40 anni e la presenza di cardiopatie ischemiche, malattie cerebrovascolari o arteriopatie periferiche. I pazienti con fattori di rischio multipli per ASCVD dovevano avere 55 anni o più per gli uomini e 60 anni o più per le donne ed avere almeno uno dei seguenti fattori: dislipidemia, ipertensione o uso corrente di tabacco.
I pazienti sono stati randomizzati a ricevere dapagliflozin, 10 mg, una volta al giorno o placebo. La somministrazione concomitante di farmaci anti-iperglicemici e CV era a discrezione

del medico curante. Lo studio è stato condotto da maggio 2013 a settembre 2018 e per questa analisi sono stati valutati i dati da febbraio 2021 a maggio 2022.
L'analisi aveva due esiti primari di efficacia: uno composto da morte CV o HHF e uno composto da morte CV, infarto del miocardio o ictus (MACE). Le presenti analisi si concentrano sulla morte CV/HHF, poiché nello studio complessivo non è stato dimostrato alcun effetto di dapagliflozinon sulla MACE. Sono stati valutati anche gli esiti renali (disfunzione renale persistente ≥40% di riduzione della velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR), malattia renale allo stadio terminale o morte correlata ai reni). La malattia renale allo stadio terminale è stata definita come l'essere sottoposti a dialisi per 90 giorni o più, al trapianto di rene o a un confermato eGFR inferiore a 15 mL/min/1,73m². La misurazione della creatinina sierica è stata effettuata allo screening, al basale, a 6 mesi, a 12 mesi e successivamente ogni anno. La creatinina sierica è stata misurata anche alla fine dello studio, o all'ultima visita in corso di trattamento, nei pazienti che hanno interrotto prematuramente lo studio. Tutte le analisi di efficacia hanno incluso la popolazione *intention-to-treat*. Le valutazioni sulla sicurezza sono state eseguite in una popolazione di pazienti randomizzati che hanno ricevuto almeno una dose del farmaco in studio (dapagliflozin o placebo). I risultati di sicurezza sono stati valutati durante il trattamento e comprendono tutti gli eventi verificatisi dopo la prima dose del farmaco in studio fino al primo dei 30 giorni (per eventi avversi gravi [SAE]) o dei 7 giorni (per eventi avversi non gravi) successivi all'ultima dose del farmaco in studio.
I pazienti sono stati stratificati in base all'uso di farmaci CV comunemente utilizzati per l'insufficienza cardiaca e per le malattie renali: ACEi/ARB, β-bloccanti, diuretici e MRA. L'insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ridotta (HFrEF) è stata definita come avente un *cut point* prespecificato di frazione d'eiezione (EF) inferiore al 45%, con storia clinica di insufficienza cardiaca.
Dei 1987 pazienti con storia di insufficienza cardiaca, 1479 avevano dati di frazione di eiezione noti (671 con EF <45% e 808 con EF ≥45%) e 508 senza EF documentato. Le caratteristiche basali sono presentate come mediane (IQR) per le variabili continue e come frequenze per le variabili categoriche. Inoltre, le suddette caratteristiche sono confrontate con e senza l'uso concomitante di ciascun farmaco ed ulteriormente, tra i gruppi di trattamento, con l'U-test di Mann-Whitney per le variabili continue e il test X^2 per le variabili categoriche. Anche le frequenze dei pazienti che ricevono farmaci CV al basale e a 12 mesi sono state confrontate tra i gruppi di trattamento con un test X^2. Tutte le analisi statistiche sono state eseguite con il software SAS versione 9.4 (Istituto SAS Inc).
Su 17.160 pazienti, 13.950 (81%) hanno utilizzato ACEi/ARB, 9030 (53%) β-bloccanti, 6205 (36%) diuretici e 762 (4%) MRA al basale. I pazienti che utilizzavano farmaci per la cura dei disturbi cardiaci presentavano una maggiore prevalenza di fattori di rischio di ASCVD, storia di scompenso cardiaco e malattia CV conclamata, rispetto a quelli che non ne facevano uso. Le caratteristiche erano sostanzialmente simili tra i gruppi di trattamento all'interno di ciascuna categoria basata sull'uso di farmaci CV di base. La percentuale di pazienti che ricevevano farmaci CV a 12 mesi, per gruppo di trattamento, ha mostrato lievi variazioni in ciascun gruppo, ma un uso coerente tra i gruppi di trattamento.
Le differenze nella variazione della pressione arteriosa sistolica dal basale a 48 mesi, tra i gruppi di trattamento non differivano, indipendentemente dall'uso in *background* di ciascun farmaco CV. La riduzione media dell'eGFR dal basale a 48 mesi è stata costantemente inferiore nel gruppo dapagliflozin rispetto al gruppo placebo, indipendentemente dall'uso di ciascun farmaco CV al basale. Differenze nelle variazioni di peso corporeo, HbA1c e pressione arteriosa diastolica tra i gruppi di trattamento a seconda dell'uso di base di farmaci per la cura dei disturbi cardiaci, sono state coerenti.
I risultati di questa analisi mostrano che dapagliflozin ha ridotto in maniera consistente il rischio di morte CV/HHF ed analogamente il rischio di danno renale, indipendentemente dall'uso precedente di farmaci CV, come ACEi/ARB, β-bloccanti, diuretici e MRA. Su 17.160 pazienti, 671 (3,9%) avevano HFrEF, 1316 (7,7%) avevano insufficienza cardiaca senza EF ridotta e 15.173 (88,4%) non avevano una storia di scompenso cardiaco al basale. Le analisi di sensibilità in questi pazienti hanno mostrato che la riduzione della mortalità CV/HHF con dapagliflozin era consistente anche a prescindere dall'uso di base di farmaci CV.
Il profilo di sicurezza per gli eventi avversi gravi, i sintomi di deplezione volumetrica, il danno renale acuto e l'iperkaliemia (potassio >6,0 mEq/L) con dapagliflozin rispetto al placebo, non differiva tra i pazienti, con e senza l'uso di farmaci CV in *background*. In particolare,

dapagliflozin è apparso potenzialmente efficace nel ridurre il rischio di iperkaliemia nei pazienti con uso di MRA al basale rispetto a quelli senza.

Questi dati dimostrano il beneficio clinico e la sicurezza di dapaglifozin e supportano gli sforzi per sviluppare ed implementare strategie volte ad ottimizzare l'uso degli inibitori SGLT2 in un'ampia gamma di pazienti con diabete di tipo 2, indipendentemente dalla terapia di base.

Parole chiave: dapaglifozin, inibitori SGLT2, diabete di tipo 2, farmaci cardiovascolari, progressione di malattia renale.

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

Riferimento bibliografico: Oyama K, Raz I, Cahn A, Goodrich EL, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Gause-Nilsson IAM, Mosenzon O, Sabatine MS, Wiviott SD. Efficacy and Safety of Dapagliflozin According to Background Use of Cardiovascular Medications in Patients With Type 2 Diabetes: A Prespecified Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. JAMA Cardiol. 2022 Jul 20.

Efficacia e sicurezza di una formulazione transdermica di cannabidiolo negli adulti con epilessia focale

A cura della Prof.ssa Lara Testai

Episodi di epilessia focale si manifestano il oltre il 60% dei pazienti adulti affetti da epilessia. A dispetto dell'introduzione di nuovi farmaci antiepilettici, circa 1/3 dei pazienti risultano non responder; pertanto, la ricerca di nuovi farmaci efficaci è tuttora una necessità medica.
Cannabidiolo è il principale metabolita secondario della *Cannabis sativa* L., privo di effetti psicotropi e noto da oltre 40 anni per gli effetti positivi in diversi modelli sperimentali di epilessia e in trial clinici sull'uomo. Solo nel 2018 la FDA ha autorizzato l'uso orale di cannabidiolo nel trattamento di pazienti a partire da due anni di età affetti da epilessia associata a sindrome di Lennox-Gastaut o Dravet. Tuttavia, la somministrazione orale può essere associata a disturbi gastrointestinali (come riduzione dell'appetito e diarrea) e a riduzione dell'efficacia, a causa dell'effetto di primo passaggio epatico e innalzamento dei livelli di ammino-transaminasi nel 10 % dei pazienti; quindi, formulazioni non-orali potrebbero ridurre queste limitazioni.
Ad oggi è stato sviluppato un gel a base di cannabidiolo, che viene somministrato 2 volte al giorno e risulta, da uno studio clinico di fase I, sicuro e ben tollerato.

Questo articolo riassume i dati di efficacia, sicurezza e tollerabilità di una formulazione transdermica di cannabidiolo somministrata in pazienti affetti da epilessia focale. Lo studio clinico multicentrico di fase 2A è stato condotto in Australia e Nuova Zelanda in modalità randomizzata doppio-cieco e controllata verso placebo per le prime 12 settimane (STAR1), quindi è proseguito fino a 6 mesi in modalità open label (STAR2 o OLE).

I 210 pazienti arruolati, adulti di entrambi i sessi, con una diagnosi di epilessia focale farmaco-resistenete da almeno 2 anni e già in trattamento farmacologico, erano randomizzati 1:1:1 a ricevere placebo, 195 mg/die cannabidiolo transdermico e 390 mg/die cannabidiolo transdermico, trattati attraverso due applicazioni giornaliere. Durante lo studio i partecipanti erano invitati a compilare un diario dove riportare il tipo e la durata dell'attacco. Quindi, al termine delle 12 settimane i pazienti erano invitati ad entrare nello studio open label (OLE) e destinati a ricevere 390 mg/die di cannabidiolo transdermico per i primi 5 mesi, quindi la dose era innalzata a 585 mg/die e dopo un mese a 780 mg/die, allo scopo di valutare la tollerabilità e la capacità di controllare le convulsioni. Invece, ai pazienti non arruolati nello studio OLE veniva ridotta gradualmente la dose di cannabidiolo, fino a interrompere la somministrazione alla quindicesima settimana.
Al termine dello studio STAR1 (dodicesima settimana) non si evidenziava alcuna differenza statisticamente significativa tra i tre gruppi per quanto riguardava l'end point primario, ovvero la frequenza di convulsioni. Dei 174 pazienti che completavano la prima fase, 171 entravano nello studio OLE, e dall'analisi della frequenza di attacchi epilettici emerge una riduzione

tempo-dipendente, che dopo 6 mesi era approssimativamente dimezzata. I pazienti che completavano lo studio OLE riportavano una riduzione stabile del 49%.
Una percentuale significativa dei pazienti, indipendentemente dal gruppo di appartenenza, sia nello studio STAR1 che OLE, manifestava eventi avversi di moderata entità. Seri eventi avversi che richiedevano il ricovero ospedaliero si risolvevano e un solo caso di morte, durante la visita alla quindicesima settimana, era causata da problemi cardiovascolari e non associata al trattamento farmacologico con cannabidiolo.

In conclusione, questo studio clinico investiga per la prima volta l'uso di una formulazione transdermica a base di cannabidiolo per il trattamento adiuvante dell'epilessia focale; tuttavia, a dispetto di una eccellente tollerabilità e sicurezza, non emerge una significativa efficacia clinica. Futuri studi meritano di essere condotti utilizzando dosaggi maggiori di cannabidiolo.

Parole chiave: epilessia focale, cannabidiolo, cannabinoidi, convulsioni, sicurezza, efficacia.

Fonte: Adjunctive Transdermal Cannabidiol for Adults With Focal Epilepsy: A Randomized Clinical Trial. O'Brien TJ, Berkovic SF, French JA, Messenheimer JA, Sebree TB, Bonn-Miller MO, Gutterman DL; STAR 1/STAR 2 Study Group. JAMA Netw Open. 2022 Jul 1;5(7):e2220189. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.20189.

- *Dispositivi Medici in Evidenza -*

Una revisione sistematica e una network meta-analisi di studi randomizzati e controllati sulla scelta del dispositivo di accesso venoso centrale per la somministrazione di chemioterapici.

A cura della Prof.ssa Maria Cecilia Giron

Il cancro è la principale causa di malattia e morte nel mondo; tanto che l'analisi dei cambiamenti demografici e della prevalenza di fattori di rischio legati allo stile di vita indica un continuo aumento dell'incidenza di cancro nei prossimi anni. Pertanto, si prevede che il fabbisogno di chemioterapia aumenterà in futuro. La chemioterapia è spesso somministrata per via endovenosa, con un intento curativo o palliativo. Tuttavia, la venipuntura ripetuta non è solo dannosa per le vene periferiche, ma può influenzare l'ansia e il dolore correlati all'accesso. I dispositivi di accesso venoso centrale (CVAD), comunemente usati ed essenziali per i pazienti sottoposti a chemioterapia, includono cateteri venosi (CVC), CVC a inserimento periferico (PICC), porte di accesso venoso totalmente impiantabili (TIVAP) e CVC tunnellizzati.
Sebbene i CVAD offrano il vantaggio di un incannulamento meno frequente, un accesso più affidabile e la somministrazione di agenti chemioterapici periferici incompatibili, spesso possono indurre potenziali complicanze. Almeno il 15% dei pazienti che ricevono CVAD andrà incontro a complicazioni cliniche. Di tutte le infezioni acquisite in ospedale, quella del sangue associata al catetere centrale determina il tasso di mortalità più alto, che si aggira intorno al 12-25% che potrebbe aumentare ulteriormente in pazienti immunocompromessi sottoposti a chemioterapia. Inoltre, è stato riportato che l'incidenza di trombosi correlata a CVAD raggiunge il 67%. La trombosi associata a CVAD è una complicanza temuta che può provocare eventi gravi di embolia polmonare potenzialmente letali e un aumento del tasso di rimozione di CVAD può interrompere i cicli di chemioterapia, compromettendo potenzialmente l'esito di malattia. Inoltre, la presenza di cancro e la relativa terapia antitumorale sono state identificate come i principali fattori di rischio per la trombosi correlata a CVAD. Pertanto, per i pazienti sottoposti a chemioterapia è fondamentale garantire un accesso venoso affidabile con il minor numero di complicazioni. Ad oggi sono stati pubblicati diversi studi randomizzati controllati (RCT) sull'efficienza dei CVAD per la somministrazione di chemioterapici, senza però nessun confronto diretto fra i quattro CVAD più frequentemente utilizzati.

Scopo del presente studio è stato condurre una revisione sistematica ed una network meta-analisi dei recenti RCT, per confrontare la sicurezza, la qualità della vita (QoL) e il rapporto

costo-efficacia dei quattro diversi tipi di CVAD per i pazienti sottoposti a chemioterapia.

Questa revisione sistematica e network meta-analisi è stato condotto in conformità con le linee guida PRISMA da ricercatori di quattro diversi centri clinico-universitari a Singapore (Repubblica di Singapore) che hanno condotto una ricerca sistematica della letteratura nei principali database, tra cui PubMed, EMBASE e Cochrane, dall'1 al 20 agosto 2021 con una combinazione di termini MeSH e non MeSH utilizzando operatori booleani. Sono stati inclusi gli studi randomizzati di pazienti sottoposti a chemioterapia tramite i seguenti interventi con CVAD per il confronto tra loro: CVC non tunnellizzati, PICC, TIVAP e CVC tunnellizzati. Sono stati esclusi gli studi non randomizzati, gli studi su pazienti con catetere venoso periferico, gli studi che confrontavano diversi siti di incannulazione, gli studi non in inglese, gli studi su animali e gli abstract presentati a conferenze. Sono stati poi estratti in modo indipendente i seguenti dati dalle pubblicazioni selezionate: primo autore, anno di pubblicazione, paese, periodo di follow-up, intervento, controllo, età, sesso, malattia ed esiti di interesse. Come esiti di interesse sono stati scelti: il tasso complessivo di complicanze (percentuale di pazienti con almeno una complicanza), la rimozione del dispositivo per complicanze (percentuale di pazienti con dispositivo rimosso per complicazioni), le complicanze infettive (percentuale di episodi di infezione), le complicanze trombotiche (percentuale di episodi trombotici, tra cui trombosi venosa profonda, embolia polmonare e altri eventi trombotici), complicazioni meccaniche (percentuale di complicanze meccaniche, inclusi migrazione, riposizionamento, interruzione e occlusione), QoL e costi. A causa dell'eterogeneità dei metodi utilizzati negli studi per quantificare la QoL e i costi, non è stata possibile eseguire una network meta-analisi di questi due risultati e, quindi, i risultati sono stati descritti qualitativamente. Il rischio di bias è stato valutato utilizzando il Cochrane risk of bias (versione 2) che valuta cinque domini chiave: processo di randomizzazione, effetto dell'assegnazione all'intervento, effetto dell'adesione all'intervento, dati sui risultati mancanti e misurazione del risultato. Il rischio complessivo di bias è stato determinato dal rischio di bias dei singoli domini.

Un totale di 819 record è stato identificato attraverso la ricerca nei database elettronici. Dopo la rimozione dei duplicati, sono rimasti 480 record, con 13 articoli full-text da valutare secondo i criteri d'inclusione. Un totale di 11 RCT (12 studi) con 2585 pazienti sono stati inclusi nell'analisi qualitativa e quantitativa. La maggior parte dei pazienti erano donne, con un'età media compresa tra 36 e 70 anni. Nessuna evidenza significativa è stata trovata per il bias di pubblicazione e per la rimozione del dispositivo a causa di complicazioni generali e infettive (rispettivamente P=0,539 e P=0,297). Complessivamente, sei studi sono stati valutati per avere un basso rischio di bias, quattro studi per avere alcuni possibili bias e uno per avere un alto rischio di bias.
Il tasso complessivo di complicanze è stato riportato in sette studi (2299 pazienti) dove sono stati confrontati tre interventi: PICC, TIVAP e CVC tunnellizzati. Il TIVAP è stato associato ad un tasso inferiore di complicanze generali, rimozione del dispositivo per eventi avversi o complicazioni trombotiche e meccaniche rispetto ai PICC (rispettivamente, ORcomplicanze generali=0,54, IC95%complicanze generali=0,43-0,69; ORrimozione del dispositivo=0,49, IC95%rimozione del dispositivo=0,26-0,93; ORcomplicanze trombotiche=0,37, IC95%complicanze trombotiche=0,23-0,62; ORcomplicanze meccaniche=0,35, IC95%complicanze meccaniche=0,13-0,95). I CVC tunnellizzati hanno evidenziato una maggiore probabilità di complicanze generali, rimozione del dispositivo per eventi avversi e complicanze infettive rispetto ai TIVAP (rispettivamente, OR=1,68 (IC95%=1,30-2,17); OR=2,52 (IC95%=1,34-4,73); OR=2,11 (IC95%=1,14-3,90)). La classificazione basata sui valori SUCRA ha indicato una probabilità maggiore di complicanze per i PICC, seguito dai CVC tunnellizzati e dai TIVAP (rispettivamente con indice SUCRA= 0,131; 0,369; 1,000). La QoL è stata riportata da sette studi e sembra che i TIVAP determinino una minore restrizione dell'attività quotidiana e richiedino una minore manutenzione rispetto ai CVC tunnellizzati (0% vs 18% [P=0,02] e 5% vs 49% [P<0,001]).

In conclusione, i TIVAP sono risultati superiori in termini di minor complicanze e miglior qualità della vita rispetto ad altri CVAD, senza compromettere il rapporto costo-efficacia, e dovrebbero essere considerati lo standard di cura per i pazienti sottoposti a chemioterapia.

Parole chiave: chemioterapia; dispositivi di accesso venoso centrale; reazioni avverse.

Conflitto d'interesse: nessuno.

Riferimento bibliografico: Yeow M, et al. A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials on choice of central venous access device for delivery of chemotherapy. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2022 Sep;10(5):1184-1191.e8.

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.ssa Adele Tangolo (Segreteria SIF)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Federica Fraenza (Università della Campania) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova) Prof. Antonello di Paolo (Università di Pisa) Dott. Giacomo Luci (Università di Pisa) Dott.ssa Consiglia Riccardi (Università della Campania) Dott.ssa Liberata Sportiello (Università della Campania) Dott.ssa Lara Testai (Università di Pisa)

Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF

Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"

5X1000 SIF C.F. 97053420150

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.

DISCLAMER – 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 internazioni 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 compiutamente visionato, compreso e accettato.
Qualora non intendeste ricevere ulteriori comunicazioni vi preghiamo di inviare una risposta all'indirizzo sif.farmacologia@segr.it con oggetto: CANCELLA.