

Elena Tragni, Manuela Casula

Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Università degli Studi di Milano

Determinanti genetici della risposta ai farmaci cardiovascolari

Wells QS, Delaney JT, Roden DM
Genetic determinants of response to cardiovascular drugs
Curr Opin Cardiol 2012; 27: 253-61

RIASSUNTO

Introduzione

La farmacogenomica cardiaca è un campo in rapida crescita, che offre la possibilità di migliorare i risultati del trattamento e di prevenire gli eventi avversi dei farmaci. Varianti comuni nella popolazione si sono dimostrate in grado di modificare il metabolismo del farmaco, il suo trasporto e i bersagli farmacologici, e potrebbero essere utilizzate per predire la risposta al trattamento di un singolo individuo. L'articolo discute recenti evidenze emerse nell'ambito della farmacogenomica cardiaca e la loro traduzione nella pratica clinica per le varianti maggiormente studiate.

Clopidogrel

L'agente antiplastrinico tienopiridinico clopidogrel, utilizzato principalmente per la prevenzione di eventi avversi cardiaci tra cui la trombosi da stent, è diventato uno dei farmaci più ampiamente prescritti. Un processo in due fasi ossidative catalizzato dagli enzimi del citocromo P450 converte clopidogrel nel suo metabolita tiolico attivo.

La risposta a clopidogrel è variabile ed è in parte dipendente dal genotipo di un individuo per il CYP2C19, centrale per la bioattivazione di clopidogrel. I portatori di CYP2C19*2 e CYP2C19*3 hanno ridotta attività degli enzimi CYP2C19 e sono chiamati metabolizzatori lenti, mentre i portatori di CYP2C19*17 hanno aumentata attività e sono chiamati metabolizzatori ultra-rapidi. Scoperte recenti hanno evidenziato che il polimorfismo CYP2C19*2, presente in circa il 15% della popolazione caucasica e africana e in circa il 30% degli asiatici, è associato a un'efficacia ridotta del farmaco. Ciò ha indotto la *Food and Drug Administration* (FDA) a emanare un *black box warning* per raccomandare cautela nell'uso del farmaco nei portatori di alleli a ridotta funzionalità. Tra i pazienti trattati con clopidogrel per la sindrome coronarica acuta (ACS) e/o per intervento coronarico percutaneo (PCI), è stato riscontrato che i portatori di almeno un allele con perdita funzionale hanno un aumento significativo del rischio di eventi avversi cardiaci, in particolare di trombosi da stent. I pochi studi che non hanno

osservato un rischio associato a questo genotipo avevano tassi più bassi di posizionamento di stent, suggerendo la presenza di un rischio maggiore di eventi avversi tra i pazienti sottoposti a posizionamento di stent.

Una metanalisi di nove studi e 9685 pazienti ha riportato un *hazard ratio* di 1,57 per l'end point composito di morte cardiovascolare, infarto miocardico e ictus ischemico tra i portatori di una o due copie dell'allele a ridotta funzionalità. Inoltre, è stato osservato un effetto dose-gene, essendo i portatori di due alleli esposti a un rischio ancora maggiore (*hazard ratio* 1,76).

Il *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* ha presentato un algoritmo di trattamento per gli agenti antiaggreganti piastrinici che incorpora anche informazioni genetiche. Per i pazienti sottoposti a PCI o con ACS, le linee guida raccomandano che i portatori di una o due copie della variante allelica siano trattati con un antiaggregante piastrinico alternativo, come prasugrel o ticagrelor, che non richiedono la bioattivazione da parte del CYP2C19 e quindi possono essere somministrati a metabolizzatori lenti.

Beta-bloccanti

Gli antagonisti dei recettori beta-adrenergici (beta-bloccanti) sono un'importante classe di farmaci cardiovascolari utilizzati per una serie di condizioni patologiche, tra cui aritmie cardiache, ACS, angina stabile, ipertensione e insufficienza cardiaca.

Due beta-bloccanti comunemente usati, metoprololo e carvedilolo, sono metabolizzati attraverso la via del CYP2D6 e portano in etichettatura l'avvertenza dalla FDA che i polimorfismi di CYP2D6 alterano le concentrazioni plasmatiche del farmaco. Sono state descritte varianti del CYP2D6 con una ampia gamma di attività enzimatiche, e gli effetti farmacocinetici previsti sono stati ripetutamente dimostrati.

Ci sono due comuni SNP (polimorfismi a singolo nucleotide) non sinonimi nel gene del recettore beta-1, ADRB1, che risultano in Ser49Gly e Arg389Gly. La forma con Arg389, più comune nei pazienti di discendenza europea, mostra una miglior trasduzione del segnale mediata da proteine G e fornisce la base teorica per una maggiore risposta ai beta-bloccanti nei soggetti portatori di questo polimorfismo. In effetti, è stato osservato un miglioramento più marcato della funzione ventricolare dopo somministrazione di beta-bloccanti a pazienti con insufficienza cardiaca tra gli individui omozigoti per questa variante (circa il 50% dei caucasici), anche se questa osservazione non è stata universale.

I polimorfismi funzionali nei recettori alfa-2C-adrenergici, ADRA2C, in teoria, possono modulare la risposta ai beta-bloccanti. Il comune polimorfismo da delezione, ADRA2C Del322-325, mostra ridotta attività, suggerendo la possibilità di una risposta maggiore ai beta-bloccanti. Inoltre, nei pazienti con insufficienza cardiaca che portano la delezione sono stati osservati esiti peggiori correlati alla malattia.

Warfarin

Gli antagonisti della vitamina K (tra cui warfarin) sono anticoagulanti comunemente usati per il trattamento e la prevenzione del tromboembolismo arterioso e venoso. Anche se efficace, l'uso è complicato dall'ampia variabilità inter-individuale nella risposta farmacologica e da un ristretto indice terapeutico. La risposta a warfarin è influenzata da diversi fattori correlati al paziente, quali età, peso e dieta; gran parte della variabilità è relativa a note varianti comuni nei geni che regolano farmacocinetica e farmacodinamica del farmaco, CYP2C9 e VKORC1, rispettivamente.

CYP2C9 metabolizza S-warfarin, l'enantiomero più attivo di warfarin, ad una forma inattiva. Due alleli con perdita funzionale, CYP2C9*2 e CYP2C9*3, sono stati associati all'aumento del rischio di complicanze emorragiche, con conseguente necessità di diminuire la dose di warfarin. La vitamina K epossido reduttasi, codificata da VKORC1, è essenziale per il normale metabolismo della vitamina K e rappresenta il target farmacologico di warfarin. Diversi polimorfismi nella regione del promotore di VKORC1 sono associati a un'espressione genica variabile e alla necessità di aggiustamenti della dose di warfarin in soggetti di discendenza europea e africana.

Quando informazioni cliniche come età, sesso e terapia farmacologica concomitante vengono combinate con i polimorfismi di VKORC1 e CYP2C9, è possibile spiegare il 50-60% di variazione della dose di warfarin. Alla luce di questi convincenti dati, la FDA ha incluso nell'etichettatura del farmaco la gamma di dosaggi necessari di warfarin sulla base dei genotipi CYP2C9 e VKORC1

Statine

L'idrossil-metil-gutaril-coenzima A riduttasi (HMGCR) catalizza il fattore limitante della biosintesi del colesterolo. Gli inibitori della HMGCR, o statine, riducono il colesterolo serico bloccando la sintesi endogena del colesterolo, con conseguente up-regolazione del recettore delle LDL (LDLR). Le statine sono molto efficaci per il trattamento e la prevenzione delle malattie cardiovascolari. Tuttavia, sono anche associate a tossicità muscolare, che è comunemente lieve ma che in rari casi si può presentare come rabdomiolisi.

Le varianti genetiche hanno dimostrato di modulare il dosaggio necessario di statina e la sua efficacia. Atorvastatina, simvastatina, lovastatina vengono inattivate dal CYP3A4 e polimorfismi comuni di questo gene sono ritenuti in grado di influenzare i dosaggi richiesti attraverso effetti farmacocinetici. Inoltre, alcuni aplo-

ti (combinazioni di alleli o SNP in posizioni adiacenti sul cromosoma utilizzato per identificare siti polimorfici nella regione) sono stati associati con la risposta alle statine. L'aplotipo H7 di HMGCR porta a una riduzione dell'11-19% della sensibilità alle statine. Negli individui di origine africana, l'aplotipo L5 di LDLR è associato ad una ridotta risposta a questi farmaci. La loro efficacia nei soggetti portatori sia dell'aplotipo H7 HMGCR che dell'aplotipo LDLR L5 è ulteriormente ridotta.

Sono state individuate importanti associazioni genetiche con la miotossicità delle statine. La variante V174A del trasportatore codificato da SLCO1B1 è stata identificata come un allele di rischio. Sorprendentemente, questa variante mostra un *odds ratio* di 16,9 (IC 95% 4,7-61,1) per la miopia negli omozigoti e di 4,5 (2,6-7,7) negli eterozigoti, e risponde di circa il 60% del rischio in questa popolazione.

ACE-inibitori

La maggior parte dei dati relativi ai modulatori genomici della risposta agli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) si riferisce ad un comune polimorfismo di inserzione/delezione (I/D) nel gene ACE che è fortemente correlato con i livelli plasmatici degli enzimi. In uno studio osservazionale, i portatori del genotipo DD avevano una mortalità significativamente superiore a quella dei portatori del genotipo II, e il rischio degli eterozigoti appariva intermedio. Tuttavia, gli studi prospettici non sono riusciti a convalidare questi risultati e, allo stato attuale, non vi sono forti evidenze che questa variante influenzi la risposta agli ACE-inibitori.

Farmaci antiaritmici

Le aritmie cardiache sono un insieme eterogeneo e complesso di entità cliniche associate a sostanziale morbilità e mortalità. La fibrillazione atriale è la forma più comune di aritmia che si incontra nella pratica clinica.

Sono state recentemente descritte alcune varianti funzionali che influenzano la risposta al farmaco nella fibrillazione atriale. Il polimorfismo ADRB1 Arg389Gly è stato associato con un miglior controllo della frequenza nei pazienti affetti dalla patologia.

Aritmie potenzialmente fatali, come la torsione di punta (TdP), possono insorgere anche come complicanza del trattamento farmacologico. Questo evento avverso si verifica in associazione con un prolungamento eccessivo dell'intervallo QT, causato più comunemente, anche se non esclusivamente, da alcuni farmaci antiaritmici. Piccoli studi di coorte, in cui alcuni geni noti per essere associati ad allungamento dell'intervallo QT sono stati sottoposti a genotipizzazione, hanno identificato varianti dei geni correlati alle proprietà elettriche del cuore in più del 15% dei pazienti affetti. In studi precedenti era stato individuato uno SNP che codifica per un canale di potassio noto per modulare un'importante corrente cardiaca, e questo è relativamente comune nella popolazione (frequenza dell'allele minore: 1-2%).

Conclusioni

Nonostante il miglioramento dell'efficacia e della sicurezza delle terapie farmacologiche per le malattie cardiovascolari, i benefici dal trattamento e la propensione per eventi avversi da farmaci variano notevolmente tra i pazienti. Vi è una crescente consapevolezza circa il fatto che la variazione genetica rappresenta un fattore rilevante per questa variabilità, e la comprensione di queste correlazioni farmacogenomiche può fornire spunti interessanti per indagare i meccanismi di malattia e di risposta ai farmaci. Questo campo è attualmente in una fase di continue scoperte e un gran numero di risultati sono in fase di traduzione nella pratica clinica. Comprendere la base genomica della variabilità di risposta ai farmaci è un passo fondamentale per rendere la medicina personalizzata una realtà.

Politiche per promuovere l'utilizzo dei generici nei paesi a basso e medio reddito

Kaplan WA, Ritz LS, Vitello M, Wirtz VJ

Policies to promote use of generic medicines in low and middle income countries: a review of published literature, 2000-2010

Health Policy 2012; 106: 211-24

RIASSUNTO

Introduzione

Con la crescita dei costi della sanità e l'incerta situazione economica globale, i governi e i contribuenti in molti Paesi richiederanno un maggiore utilizzo di farmaci generici. I dati ricavati dalle analisi sui costi in 36 Paesi a basso e medio reddito (*low and middle-income countries*, LMIC) mostrano che nel settore privato, i farmaci generici sono in media 2,6 volte meno costosi rispetto ai corrispettivi farmaci *originator*. Grazie all'utilizzo dei farmaci generici i risparmi potenziali possono essere abbastanza rilevanti. Data la necessità reale e percepita di un maggiore utilizzo e della promozione di farmaci generici a basso prezzo e di qualità assicurata, è importante per i Paesi raccogliere evidenze su come differenti strategie politiche di incentivazione dell'uso dei farmaci generici, operino nel contesto nazionale.

Vi è un ampio corpo di ricerche sulle politiche farmaceutiche a favore dei generici negli Stati Uniti e in Europa. D'altra parte, una valutazione sull'impatto degli interventi pro-generici nei LMIC appare molto meno sistematizzata.

L'obiettivo di questo studio è stato di indagare su natura, entità e forza dell'evidenza del successo delle politiche a favore dei generici nei LMIC. Inoltre si è cercato di definire gli ostacoli presenti per poterli eliminare, ampliando così la diffusione dei generici nei LMIC che risulta correlata alle politiche "*supply side*" (ad esempio, commercio, concorrenza, prezzi, regolamentazione, proprietà intellettuale, rimborso) e alle politiche "*demand side*" (medico, distributore, consumatore). Infine, è stato individuato un insieme minimo di politiche "facilitanti" pro-generici che potrebbero implementare l'uso di questi farmaci nella maggior parte dei LMIC, aiutando i *policy makers* a stabilire le priorità d'azione.

Metodi

È stata effettuata una ricerca bibliografica sulle politiche relative ai farmaci generici (gennaio 2000-marzo 2010) e sono state condotte un'analisi bibliometrica e descrittiva del dataset e un'analisi degli studi, atte a valutare l'impatto delle politiche pro-generici. Una parte di questa ampia ricerca è stata ripetuta a gennaio 2012.

Risultati

Dei 4994 articoli considerati, 315 (6,3%) pubblicazioni avevano esaminato le politiche sui farmaci generici; di questi, 236 (75%) nei Paesi ad alto reddito e 79 (25%) nei Paesi a basso e medio reddito. In totale, sono stati

Ostacoli all'attuazione delle politiche a favore dei farmaci generici nei paesi a basso e medio reddito.

Categoria	Settori	Ostacoli
Legale	Autorizzazione alla commercializzazione	La definizione di medicinali contraffatti può compromettere l'uso di farmaci generici
		Mancanza di norme che richiedono test standard per i farmaci generici, compresa la mancanza di armonizzazione
		Mancanza di un controllo normativo armonizzato sulla qualità dei farmaci generici tra le principali parti interessate
		Ogni forma di ritardo sulla registrazione dei farmaci generici, come pretenziosi standard elevati per dimostrare la bioequivalenza e l'esclusività dei dati "TRIPS plus", il collegamento e le disposizioni sull'estensione dei brevetti
		Mancanza di norme relative ai bioequivalenti
		Mancanza di norme per la promozione di una tutela equa dei prodotti farmacologici (includendo sia gli <i>originator</i> che i farmaci generici)
		Procedure di esame sui brevetti e di finanziamento carenti, tali da consentire la brevettabilità di aspetti non innovativi
	Prezzo	La regolamentazione dei prezzi che stabilisce un prezzo massimo mina la concorrenza (ad esempio, il prezzo dei farmaci generici è stabilito in base a una determinata relazione con l' <i>originator</i>)
	Acquisto	Regolamentazione delle gare di appalto che devono essere disposte in modo da permettere la scelta di farmaci generici a basso costo ma di buona qualità
	Dispensazione	
Ottenere il consenso dei medici per ogni sostituzione degli <i>originator</i> con i farmaci generici, che avviene a opera del farmacista, può abbassare il tasso di sostituzione		
La mancanza di chiarezza nella regolamentazione giuridica della sostituibilità può inibirne un'applicazione efficace		
Gestione e altri ostacoli istituzionali	Autorizzazione al commercio	La scarsa disponibilità di farmaci generici di alta qualità nel settore pubblico può compromettere l'efficienza del mercato privato
		Programmi insufficienti di supporto alle industrie farmaceutiche gestiscono la messa in commercio dei farmaci generici
		Mancanza di un monitoraggio prospettico e di una valutazione delle politiche dei farmaci generici dopo la loro immissione sul mercato, che consenta di ottenere le evidenze necessarie sul loro impatto
		Mancanza di una valutazione retrospettiva degli effetti delle politiche passate dei generici utilizzando metodologie rigorose e ben convalidate, quando i dati richiesti sono disponibili
	Prezzo	Mancanza di informazione ai medici sui prezzi dei generici da parte delle organizzazioni sanitarie, utile per promuoverne l'utilizzo
	Acquisto	Mancanza di incentivi finanziari e di altro tipo per procurarsi farmaci generici
	Prescrizione	Mancanza di corsi di formazione obbligatori sui farmaci generici e i loro benefici La mancanza di attenzione/cura individualizzata diminuisce la fiducia nella qualità del farmaco generico fornito
Comportamento, percezione, conoscenza	Prescrizione	I medici non gradiscono che l'assegnazione del farmaco generico sia di competenza del farmacista I nomi commerciali sono più facile da memorizzare rispetto ai nomi INN (<i>International Nonproprietary Names</i>)
		Le percezioni del medico e del consumatore sono interconnesse: se i medici percepiscono i generici come farmaci di bassa qualità, questo inciderà fortemente sulle scelte dei consumatori
		Mancanza di etica professionale che presuppone l'uso di farmaci generici per fornire un'assistenza medica più accessibile
		I medici che non prescrivono farmaci generici influenzano il comportamento dei colleghi
	Equiparare il costo basso ad una qualità bassa	
	Dispensazione	Rifiuto della sostituzione obbligatoria a causa della mancanza di conoscenza da parte del farmacista
		Una scarsa conoscenza dei medicinali generici ne ostacolerà promozione e uso e diminuirà la possibilità di partecipare a campagne educative sui generici
Equiparare il costo basso ad una qualità bassa		
Consumatori	Equiparare il costo basso ad una qualità bassa	
Mercato finanziario	Regolamentazione del mercato	I prezzi dei farmaci generici che sono troppo bassi sono un disincentivo all'entrata nel mercato di produttori degli stessi
		Mancanza di una valutazione della produzione locale dei farmaci bilanciata tra rischi generali, requisiti e costi da una parte e benefici diretti per i poveri dall'altra
	Prescrizione	Guadagni economici derivanti dalla prescrizione sono comuni nei luoghi dove gli stipendi sono bassi e l'entrata di ulteriori proventi finanziari è molto importante
	Dispensazione	La titolarità delle farmacie da parte di medici sembra diminuire il tasso di prescrizione di farmaci generici
		Ridotti margini di guadagno derivante dalla dispensazione di farmaci generici creano incentivi a non prescrivere farmaci generici
I compensi fissi di dispensazione creano un incentivo perverso che può limitare la promozione dei generici		
Consumatori	Disallineamento tra gli incentivi economici ai dispensatori e ai consumatori per la scelta del generico rispetto all' <i>originator</i>	

identificati solo 10 studi che hanno valutato nello specifico l'impatto di concorrenza, commercio, politiche dei costi e delle prescrizioni sul prezzo e/o volume dei farmaci generici. I principali ostacoli alla attuazione delle politiche sui generici nei LMIC erano le percezioni negative degli *stakeholder* (ad esempio: "i generici sono di qualità inferiore") insieme agli incentivi finanziari perversi del settore privato finalizzati a vendere il prodotto con il più alto margine di profitto. Altri ostacoli rilevanti erano di carattere legale/regolatorio, come ad esempio l'assenza di norme sulla sostituibilità degli *originator* con i generici. È emersa anche una difficoltà generale nella promozione dei farmaci generici a causa della mancanza di trasparenza nella fornitura farmaceutica e nel sistema di distribuzione, ad esempio la mancanza di informazione sui prezzi che dovrebbe essere fornita ai medici dalle organizzazioni sanitarie.

Conclusioni

Nel complesso, la letteratura che analizza l'impatto delle politiche a favore dei generici nei LMIC è più scarsa rispetto a quella che prende in esame lo stesso argomento nei Paesi ad alto reddito, con le eccezioni di Brasile e India solo in merito alle politiche commerciali. Ci sono alcune aree rilevanti per le politiche sui farmaci generici che sono chiaramente sottorappresentate nei LMIC, in particolare la regolamentazione e il "*demand side*" (medico, distributore, consumatore) in tutti gli aspetti della vita di un farmaco.

Sulla base dei risultati di questa analisi della letteratura, sono stati indicati tre pre-requisiti principali necessari per il successo delle politiche a favore dei generici nei LMIC: un sistema regolatorio funzionante del settore farmaceutico che soddisfi tutti gli *stakeholder*, un mercato dei farmaci competitivo e un allineamento appropriato degli incentivi economici tra prescrittori, dispensatori e consumatori sufficiente per sostenere l'utilizzo dei farmaci generici, spesso in assenza o scarsità di assicurazioni sanitarie.

Ovviamente, è necessario un ulteriore lavoro, poiché pochi studi nei LMIC sembrano aver valutato appieno l'impatto dell'uso dei farmaci generici. Questo rende difficile suggerire raccomandazioni politiche specifiche. In questo senso, vi è un'esperienza molto più ampia in Europa, ma non si può ipotizzare a priori che i risultati ottenuti valgano anche per i LMIC. In particolare molti di questi Paesi dipendono da finanziamenti derivanti da donazioni e sono ancora privi di sistemi assicurativi, fattori che determinano una mancanza di "canali" per sistemi amministrativi e sanitari utili alla realizzazione di politiche pro-generici. La mancanza di evidenze non è la prova che le politiche pro-generici nei Paesi a basso e medio reddito siano fallimentari.

Il presente studio non nega che le politiche pro-generici abbiano successo, indipendentemente dal fatto che l'analisi sul loro impatto abbia avuto luogo. Si potrebbe, tuttavia, immaginare di testare le politiche sui generici prima che vengano definitivamente legiferate, effettuando

studi controllati in località selezionate, al fine di comprenderne costi e benefici reali. Questo metodo può essere molto difficile e un approccio più ragionevole deve essere basato su monitoraggi e metodi di valutazione più realistici. Il successo di qualsiasi politica a favore dei farmaci generici non può rimanere puramente aneddotica; esse devono avere una specie di metodologia quantitativa e/o qualitativa basata sull'evidenza (compresi rigorosi studi di casi) che possa potenzialmente influenzare i *decision maker*. Gli studi di intervento ad oggi disponibili, che hanno indagato sulle politiche a favore dei generici nei LMIC, dimostrano che essi non stanno ancora contribuendo a una comprensione dell'impatto di tali politiche sul prezzo e/o sul volume dei farmaci generici.

Metanalisi degli effetti avversi delle nuove terapie antitumorali

Niraula S, Seruga B, Ocana A, et al.

The price we pay for progress: a meta-analysis of harms of newly approved anticancer drugs

J Clin Oncol 2012; 30: 3012-9

RIASSUNTO

Introduzione

Negli ultimi 20 anni, la *US Food and Drug Administration* (FDA) ha approvato circa 150 farmaci per il trattamento del cancro, con conseguente miglioramento nei tassi di aspettativa di vita. La maggior parte delle approvazioni di nuovi farmaci per il trattamento dei tumori solidi avanzati dipendono dai miglioramenti nell'efficacia dimostrata nei trial clinici randomizzati di fase III (*randomized clinical trials*, RCT). Nonostante miglioramenti nell'aspettativa di vita, il cancro avanzato è solitamente incurabile e un aumento della sopravvivenza o il ritardo nella progressione della malattia devono essere bilanciati con gli effetti negativi del trattamento sulla qualità della vita causati dalla tossicità correlata alla terapia.

I dati sulla tossicità negli RCT sono spesso limitati. Sebbene in teoria tutti i nuovi farmaci siano stati testati nella fasi cliniche precoci di sperimentazione per valutare la tossicità e la tolleranza, si tratta tuttavia di studi di piccole dimensioni che possono rilevare solo tossicità comuni. La maggior parte degli RCT su larga scala non sono progettati specificamente per rilevare le differenze sulla qualità della vita o sulla tossicità del trattamento tra i bracci di studio e di solito risultano non sufficientemente dimensionati per questo obiettivo. Inoltre, alcuni farmaci antitumorali sono approvati sulla base di trial più piccoli, non randomizzati, non in cieco, in cui il rilevamento della tossicità può essere gravemente compromesso. Tossicità rare, ma potenzialmente gravi, non possono essere rilevate negli RCT a causa di una selezione di pazienti con status migliore di performance e comorbidità minime o di un follow-up relativamente breve. La qualità della segnalazione di tossicità negli RCT è stata messa in discussione in seguito all'evidenza che alcuni effetti tossici possono essere individuati ma non adeguatamente segnalate. L'aumento della mortalità associata al trattamento con bevacizumab, della morbilità cardiovascolare agli inibitori dell'aromatasi, e del rischio di arresto cardiopolmonare a cetuximab erano tutti eventi avversi non individuati o non segnalati al momento della approvazione dei farmaci, ma descritti in *post-marketing*. In questo studio sono state analizzate le tossicità gravi di farmaci antitumorali recentemente approvati che erano riportate negli RCT *pivotal* utilizzati per la registrazione del farmaco.

Metodi

È stato esaminato il sito della FDA per identificare tutte le nuove approvazioni, avvenute tra gennaio 2000 e dicembre 2010, di farmaci antitumorali per il tratta-

to delle neoplasie solide avanzate o metastatiche negli adulti. Gli eventi presi in esame erano: decessi correlati al trattamento sistemico, sospensione del trattamento causato dall'insorgenza di eventi avversi (*adverse events*, AE) e l'occorrenza di AE di grado 3/4. Questi dati sono stati raccolti dal foglietto illustrativo del farmaco e dalla pubblicazione dei trial clinici di riferimento.

I principi attivi sono stati suddivisi in 4 sottogruppi: principio attivo singolo mirato vs placebo o vs migliore cura di supporto (sottogruppo A); principio attivo mirato vs terapia antitumorale sistemica non mirata (sottogruppo B); principio attivo mirato in combinazione con terapia antitumorale sistemica non mirata vs terapia antitumorale sistemica non mirata da sola (sottogruppo C) e agenti chemioterapici (sottogruppo D). Sono stati messi a confronto i tassi di decesso correlato al trattamento, la sospensione della terapia e l'insorgenza di eventi avversi di grado 3/4 in ognuno di questi sottogruppi.

È stata utilizzata la correlazione di Spearman per verificare se ci fossero associazioni tra gli OR di tossicità (per i tre *end point* sopra descritti) e gli *Hazard Ratio* di efficacia (per i due *end point*, sopravvivenza complessiva [*overall survival*, OS] e sopravvivenza libera da progressione della malattia [*progression-free survival*, PFS]).

Risultati

Nel periodo compreso tra gennaio 2000 e dicembre 2010 sono state identificate 1.126 approvazioni di nuovi farmaci da parte della FDA, delle quali 38 erano di principi attivi antitumorali, idonei ad essere inclusi nell'analisi di questo studio. Rispetto ai gruppi controllo, l'odds di mortalità causata da tossicità era maggiore per i nuovi agenti (OR 1,40; intervallo di confidenza al 95% 1,15-1,70; $p < 0,001$), così come l'odds della sospensione del trattamento (OR 1,33; 1,22-1,45; $p < 0,001$). Anche l'insorgenza di AE di grado 3 o 4 (OR 1,52; 1,35-1,71; $p < 0,001$) era più comune tra i nuovi principi attivi, soprattutto per quanto riguarda gli eventi avversi non ematologici come diarrea, reazioni cutanee e neuropatia. Non sono state rilevate associazioni tra gli *end point* di tossicità e quelli di efficacia (OS o PFS).

Discussione

Questo studio mostra che la maggior parte dei nuovi farmaci antitumorali approvati sono associati a tassi aumentati di mortalità causata da tossicità, sospensione del trattamento, e AE gravi rispetto al trattamento standard dei controlli.

I pazienti arruolati nei trial clinici sono generalmente selezionati per il loro buono stato di performance generale e le poche comorbidità, condizione questa che permette un equilibrio positivo tra efficacia e tossicità, favorendo il percorso di registrazione del farmaco. Tuttavia, quando i farmaci vengono approvati, sono abitualmente utilizzati in una popolazione meno selezionata, aumentando così la probabilità di tossicità correlata al trattamento rispetto a quella rilevata nei trial clinici. Una volta approvati, i farmaci possono anche essere prescritti da medici con

Odds di tossicità individuale dei farmaci sperimentali rispetto ai controlli.

Tossicità	Sottogruppo A			Sottogruppo B			Sottogruppo C			Sottogruppo D			Totale			P tra sottogruppi
	N. studi	OR aggregato	IC 95%	N. studi	OR aggregato	IC 95%	N. studi	OR aggregato	IC 95%	N. studi	OR aggregato	IC 95%	N. studi	OR aggregato	IC 95%	
Ematologica																
Anemia	3	1,23	1,06-1,85	3	0,47	0,33-0,66	5	1,46	1,06-2,13	15	0,78	0,67-0,92	26	0,82	0,72-0,93	<0,001
Neutropenia	2	11,71	1,60-85,81	3	0,06	0,05-0,09	6	1,70	1,41-2,05	16	1,84	1,69-2,00	28	1,29	1,20-1,38	<0,001
Trombocitopenia	2	4,63	0,86-25,02	2	11,74	1,52-90,55	4	1,07	0,77-1,50	14	0,74	0,61-0,91	23	0,89	0,75-1,04	0,003
Gastrointestinale																
Diarrea	8	4,20	2,58-6,85	3	2,48	1,28-4,81	9	2,20	1,86-2,60	13	1,75	1,44-2,13	34	2,14	1,90-2,42	0,006
Vomito	7	0,99	0,65-1,49	3	0,39	0,18-0,85	6	1,68	1,29-2,19	14	1,21	0,98-1,48	31	1,24	1,07-1,44	0,002
Stomatite	5	1,32	0,92-1,88	3	3,29	0,80-13,49	3	0,61	0,20-1,88	11	2,46	1,75-3,45	22	1,79	1,42-2,26	0,02
Cardiovascolare																
Iperensione	2	3,74	1,22-11,46	1	7,83	0,97-62,89	5	6,22	4,51-8,58	0	NR	—	9	6,04	4,46-8,17	<0,001
Cardiaca	2	5,45	0,68-43,40	0	NR	—	2	1,70	1,14-2,51	2	1,70	1,14-2,51	6	1,68	1,18-2,39	0,11
Altri																
Fatica/astenia	8	1,08	0,90-1,29	3	0,36	0,23-0,58	9	1,37	1,17-1,59	12	1,48	1,24-1,75	33	1,24	1,13-1,36	<0,001
Reazioni cutaneo	8	16,72	9,14-30,60	3	4,80	2,05-11,20	4	1,73	1,10-2,73	6	1,35	1,11-1,64	21	2,28	1,95-2,67	<0,001
Dispnea	4	1,23	0,95-1,59	1	1,63	0,75-3,54	4	1,54	1,13-2,10	4	1,23	0,62-2,42	13	1,35	1,13-1,63	0,67
Neuropatia	1	1,00	0,25-4,02	1	0,06	0,02-0,27	4	1,63	1,24-2,14	11	9,13	6,49-12,85	17	3,02	2,52-3,62	<0,001

NR, non riportato

formazione o esperienza limitate, fattori che possono concorrere a causare una maggiore tossicità e *outcome* avversi. Non è quindi possibile prevedere gli esiti reali nella pratica clinica e l'entità della tossicità in base ai dati risultanti dagli RCT.

Questa analisi ha rilevato che la maggiore tossicità associata ai nuovi principi attivi non era ristretta ai nuovi agenti target o alle loro combinazioni ma anche a quelli nuovi rispetto ai vecchi principi attivi chemioterapici. I principi attivi target sono generalmente considerati meno tossici rispetto ai chemioterapici, e quando la monoterapia con agenti target era messa a confronto con i chemioterapici si osservavano tassi inferiori di sospensione del trattamento e di tossicità ematologica.

Alcuni nuovi agenti target hanno maggiori probabilità di essere utilizzati per periodi più lunghi rispetto ai trattamenti convenzionali, soprattutto gli agenti orali che richiedono un trattamento di mantenimento. Ciò può determinare un rischio aumentato di tossicità cumulativa. Il trattamento dovrebbe essere continuato oltre la progressione della malattia solo se la qualità e la quantità dell'aspettativa di vita non sono compromesse dalla tossicità dei farmaci.

L'analisi di questo studio non ha mostrato alcuna correlazione tra gli *end point* di efficacia e quelli di tossicità. L'efficacia del trattamento è determinata da una varietà di fattori correlati alla malattia quali la sensibilità intrinseca delle cellule tumorali, che a sua volta dipende dalle proprietà molecolari del tumore e il microambiente tumorale. La tossicità dipende più dal metabolismo dalla *clearance* del farmaco ed è influenzata dalle caratteristiche biologiche del paziente, tra cui lo stato di *performance*, la comorbilità, gli enzimi che metabolizzano il farmaco, la funzionalità d'organo e i farmaci concomitanti. Pertanto, non sorprende che, in generale, efficacia e tossicità di un farmaco siano indipendenti tra loro.

Questo lavoro presenta dei limiti:

- 1) si basa sui risultati aggregati di studi clinici pubblicati e non sui dati dei singoli pazienti;
- 2) vi era una sostanziale eterogeneità tra gli studi inclusi;
- 3) nell'analisi sono stati utilizzati solo i dati su sicurezza e tollerabilità riportati nei trial clinici positivi;
- 4) solo 13 studi hanno fornito informazioni sul numero di pazienti che hanno avuto almeno un AE 3/4 grado, anche se la valutazione della tossicità individuale ha prodotto risultati simili, in particolare per gli eventi avversi non ematologici;
- 5) tutti gli studi inclusi sono stati progettati per testare primariamente l'efficacia di nuovi trattamenti sistemici e le misurazioni di esito avverso considerate in questa analisi non erano *end point* primari degli studi inclusi;
- 6) vengono evidenziate tossicità gravi e acute, ma queste possono avere un impatto minore sulla qualità complessiva della vita rispetto alle tossicità croniche di basso grado.

In conclusione, i nuovi farmaci target e i chemioterapici che comportano miglioramenti nell'efficacia, aumentano anche la morbilità e la mortalità a causa della loro tossicità. Il trattamento dei pazienti meno selezionati nella pratica clinica oncologica può aumentare il rischio di tossicità e ridurre la probabilità di beneficio. L'uso di nuovi agenti target o della chemioterapia dovrebbe essere selettivo e basato sullo stato di salute dei singoli pazienti.

Anche se i miglioramenti in termini di efficacia sono fondamentali per l'approvazione di un nuovo farmaco, questi devono essere pesati con la sua tossicità, che comporta morbilità e mortalità, quando i farmaci sono rivalutati dalle agenzie di registrazione in fase *post-marketing*. Nei trial clinici futuri insieme ai *biomarker* di efficacia dovrebbero essere esaminati anche *end point* di tossicità.