

SCEGLIERE UN FARMACO IN UNA CLASSE

L'esempio dei calcio-antagonisti

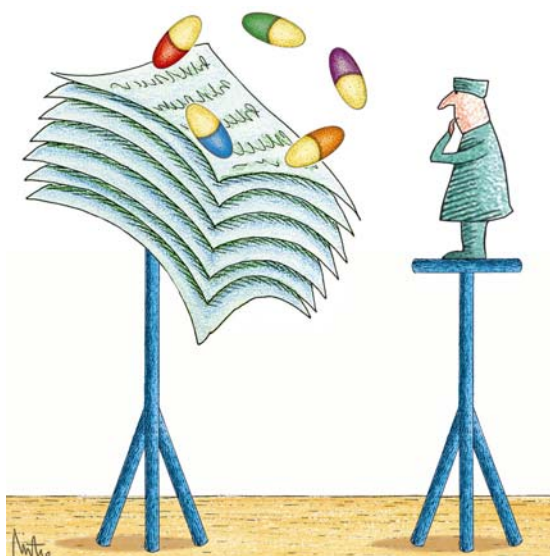
La maggior parte delle linee guida fornisce raccomandazioni terapeutiche che individuano genericamente una classe di farmaci senza specificare il principio attivo. Nel trattamento dell'ipertensione arteriosa non complicata, ad esempio, viene raccomandato "un diuretico tiazidico" oppure "un inibitore del sistema renina-angiotensina" o "un β -bloccante" o "un calcio-antagonista".

All'interno di alcune classi il numero di molecole a disposizione è piuttosto elevato e i vari principi attivi possono essere sostenuti da evidenze non di pari livello. Ai fini dell'**immissione in commercio** di un farmaco le Agenzie Regolatorie, oltre agli studi sull'animale e quelli di farmacocinetica, ne richiedono altri su **efficacia** e **sicurezza** a breve e lungo termine.

La spinta dell'industria tende alla commercializzazione di prodotti **non necessariamente innovativi**, esaltandone a volte le caratteristiche farmacologiche senza fornire le prove della loro rilevanza clinica.

All'arrivo di un nuovo farmaco è fondamentale per il clinico disporre di informazioni che, partendo dagli studi, gli consentano di scegliere fra i vari principi attivi quello più efficace e più sicuro.

Occorre innanzitutto conoscere il numero, il tipo e le caratteristiche metodologiche degli studi disponibili. Di ogni studio andrebbero valutati il **disegno** sperimentale, le caratteristiche della **popolazione** e il tipo di **esiti** studiati, la **durata** e le modalità di osservazione. Questi criteri - pur basati essenzialmente su considerazioni metodologiche - hanno importanti risvolti pratici.



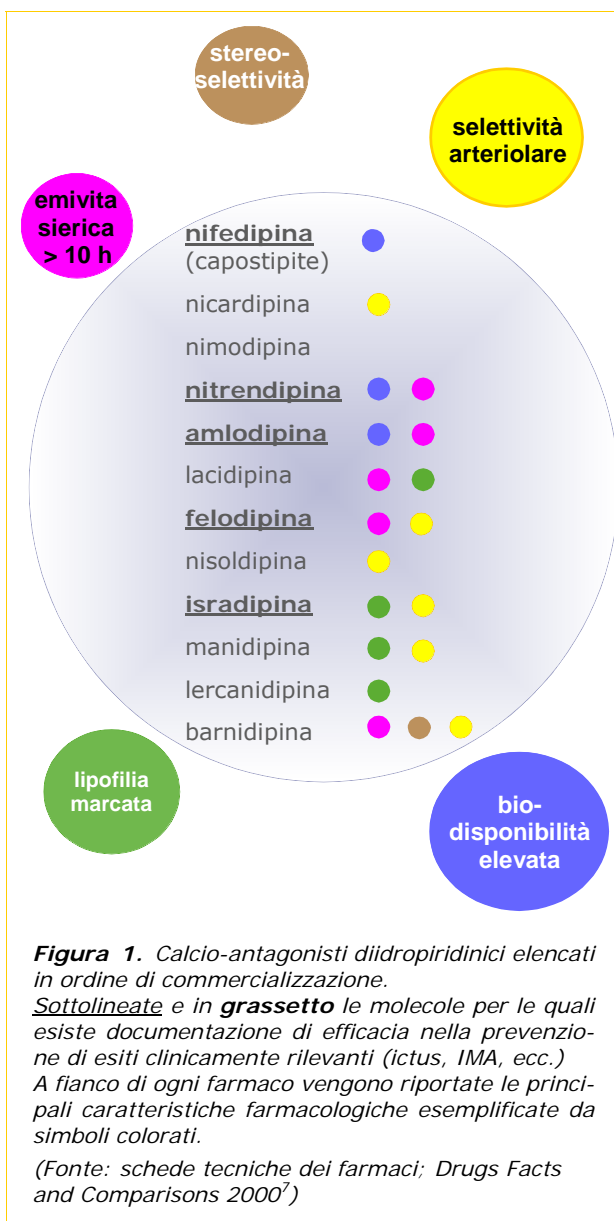
In questo Pacchetto Informativo si analizzano:

- i criteri di scelta di un farmaco in presenza di numerose proposte simili nella stessa classe terapeutica;
- le conoscenze disponibili riguardo l'ultimo calcio-antagonista diidropiridinico introdotto in commercio in Italia, la **barnidipina**, di cui si sta osservando un incremento nelle preferenze da parte dei clinici.

Nelle pagine successive...

| | |
|--|-----------|
| Orientarsi nella classe dei calcio-antagonisti diidropiridinici: l'esempio della barnidipina | 2 |
| Barnidipina. Analizzare gli studi per decidere | 3 |
| Considerazioni conclusive e dati di prescrizione | 4 |
| Leggendo uno studio | risguardo |
| Bibliografia | risguardo |

Orientarsi nella classe dei calcio-antagonisti diidropiridinici: l'esempio della barnidipina



Pianeta diidropiridine

Basare le scelte sulle caratteristiche farmacologiche oppure sui risultati degli studi clinici?

Quale valore attribuire agli esiti surrogati e agli esiti clinicamente rilevanti?

?

Gli studi sui nuovi farmaci non sempre forniscono le informazioni per la miglior scelta clinica, molto spesso infatti è difficile definire il ruolo in terapia del nuovo farmaco, anche nell'ambito della stessa classe.

Per esempio i calcio-antagonisti diidropiridinici (CA) tra i quali il medico può scegliere sono numerosi (vedi figura 1).

Dei nuovi farmaci solitamente vengono sottolineate le caratteristiche farmacologiche, presentando un'efficacia analoga alle molecole di riferimento ed una migliore tollerabilità.

In realtà i soli dati farmacologici non sono sufficienti e **le scelte del medico dovrebbero basarsi sui risultati di studi clinici su esiti rilevanti**, condotti con metodologia appropriata.

A pagina 3 sono analizzate le modalità di scelta di un farmaco nell'ambito di una classe, valutando in quest'ottica gli studi disponibili per la barnidipina.



Tollerabilità

Gli eventi avversi clinicamente più rilevanti dei calcio-antagonisti diidropiridinici sono: edemi declivi, tachicardia riflessa, cefalea. Questi farmaci possono essere controindicati nello scompenso cardiaco.

Barnidipina: la 12^a diidropiridina

...è presentata come ugualmente efficace e maggiormente tollerabile, ma...

Dal punto di vista farmacologico, la barnidipina è una molecola lipofila¹ con lunga emivita² ed elevata selettività arteriolare.³ L'effetto ipotensivo si manifesta lentamente e la sua selettività limita la tachicardia riflessa.⁴

Gli studi di efficacia riguardano essenzialmente la riduzione dei livelli pressori.

Per quanto riguarda le premesse di maggiore tollerabilità rispetto alle altre diidropiridine, uno studio olandese ha analizzato le affermazioni contenute nei messaggi promozionali degli antiperten-

sivi ricercandone le evidenze a supporto.^{5,6} Per la barnidipina non sono stati reperiti studi adeguati in letteratura.

Diversamente da altri CA (es. amlodipina, nifedipina) la barnidipina subisce un rilevante effetto di primo passaggio epatico² e la contemporanea somministrazione di farmaci metabolizzati dal citocromo P450 (es. claritromicina, eritromicina, cimetidina, ciclosporina, antimicotici azolici) è in grado di aumentarne imprevedibilmente le concentrazioni ematiche.⁸

La barnidipina è dispensata in formulazioni da 10 e 20 mg a rilascio modificato per consentire la monosomministrazione giornaliera.

Barnidipina

Analizzare gli studi per decidere

Stabilire dosi efficaci e valutare la sicurezza



Per ogni farmaco sono richiesti **studi preliminari** per individuarne le dosi efficaci e definire un iniziale profilo di sicurezza. Si tratta spesso di studi **“non controllati”**, dove il farmaco viene valutato solitamente su campioni poco numerosi e senza confrontarlo con un placebo o altri trattamenti. L'utilità di questi studi è limitata alle prime fasi di valutazione e fornisce la base conoscitiva per disegnare gli studi successivi.

Per la **barnidipina** sono reperibili **5 studi** non controllati effettuati tra il 1999 ed il 2001.⁹⁻¹³ Sono stati studiati in totale **1.378 pazienti** con una durata di osservazione da **10 settimane a 3 anni**. Il farmaco risulta ben tollerato⁹, ma in realtà l'unico studio protratto, a 3 anni ha valutato solo 32 pazienti.¹⁰

Stabilire l'efficacia del farmaco

La dimostrazione di **efficacia** può venire solo da studi dove l'effetto del nuovo farmaco viene **confrontato** con quello di riferimento alle dosi abitualmente utilizzate o col placebo. Si tratta spesso di **studi randomizzati controllati (RCT)**, dove il farmaco viene valutato su campioni di numerosità adeguata per verificare l'ipotesi dal punto di vista statistico. Attualmente il ricorso al placebo come confronto per studiare i nuovi antiipertensivi può essere eticamente accettabile su popolazioni a rischio basso o da definire e per studi di breve durata. In ogni caso la scelta di utilizzare il placebo dovrebbe essere valutata considerando le conoscenze disponibili quando lo studio è stato ideato.



Tabella 1. Dati dei principali studi vs placebo di tre CA.

| | Nifedipina | Amlodipina | Barnidipina |
|--------------------------|------------|------------|----------------|
| | 8 studi | 22 studi | 2 studi |
| N. pazienti studiati | 13.000 | 4.903 | 210 |
| Durata media degli studi | 4,1 anni | 2,2 anni | 6-12 settimane |
| Esiti rilevanti valutati | si | si | no |

A differenza di nifedipina¹⁴⁻¹⁶ e amlodipina¹⁷⁻²⁰, **barnidipina** è stata valutata in **2 studi** vs placebo,^{10,21} di piccole dimensioni, breve durata e qualità metodologica discutibile. Sono stati valutati esclusivamente esiti clinici surrogate (PA o parametri ematochimici), mai esiti clinici rilevanti (prevenzione di IMA, ictus, ecc.). Per la breve durata di osservazione, l'individuazione degli eventi avversi ha un valore limitato.

Stabilire il ruolo del farmaco in terapia



Il **ruolo** di un nuovo farmaco in terapia può essere definito solo confrontandolo **con i farmaci di riferimento** per quell'indicazione. Per gli antiipertensivi gli studi più utili per il clinico sono quelli che confrontano gli effetti dei trattamenti sulle complicanze dell'ipertensione (i cosiddetti "end-point clinicamente rilevanti"). I dati di utilità maggiore vengono da RCT che coinvolgono molti pazienti (solitamente migliaia) per anni. Diversi sono i grandi trials (ASCOT-BPLA, VALUE, ALLHAT)²²⁻²⁴ che hanno confrontato i CA più utilizzati con tiazidici, β -bloccanti, ACE inibitori e sartani.

Gli studi di confronto tra **barnidipina** ed altre molecole sono **9** (in sette pubblicazioni): si tratta di studi di piccole dimensioni e breve durata che hanno valutato esclusivamente esiti clinici surrogate.^{4,25-30} La qualità metodologica è discutibile (spesso non è possibile definire se lo studio è di superiorità o di equivalenza) e la trasferibilità dei risultati è limitata (sono principalmente pazienti asiatici con ipertensione lieve-moderata e senza comorbidità). La brevità del periodo di osservazione e la scarsa numerosità dei campioni ne limita anche la valutazione della tollerabilità.

Tabella 2. Dati dei principali studi comparativi disponibili per amlodipina e barnidipina.

| | Amlodipina | Barnidipina |
|--------------------------|------------|--------------|
| | 3 studi | 9 studi |
| N. pazienti studiati | 22.504 | 1.274 |
| Durata media degli studi | 4,9 anni | 12 settimane |
| Esiti rilevanti valutati | si | no |

Considerazioni conclusive

Per alcune classi terapeutiche ai farmaci capostipite ne seguono altri che spesso **non costituiscono un reale avanzamento** (i cosiddetti "me-too"). Fra gli antipertensivi abbiamo tipici esempi di "classi numerose", tra queste i calcio-antagonisti diidropiridinici.

Nel pacchetto è stato applicato un percorso di analisi critica della letteratura sulla **barnidipina**, l'ultimo calcio-antagonista diidropiridinico commercializzato in Italia.

Per questo farmaco il numero di studi pubblicati è modesto:

- gli studi **farmacologici** mostrano una serie di caratteristiche per le quali è ipotizzabile un vantaggio clinico;

- i pochi RCT sulla **efficacia** della barnidipina (vs placebo o altre molecole) sono in genere di scarsa numerosità e di breve durata; a differenza di altre diidropiridine, la barnidipina **non dispone** di documentazione di efficacia su **esiti clinicamente rilevanti**;
- gli studi disponibili non consentono quindi di definirne il **ruolo in terapia** nell'ambito della classe e non sono conclusivi per la sicurezza.

In base a queste considerazioni gli ipotizzati vantaggi derivanti dalle caratteristiche farmacologiche non trovano conferme dagli studi clinici effettuati.

Non vi sono pertanto motivi per preferire la barnidipina ad altri calcio-antagonisti diidropiridinici meglio documentati.

Dati di prescrizione nazionali e locali

Tabella 3. Andamento delle prescrizioni dei calcio-antagonisti diidropiridinici in Italia e in Emilia Romagna espresso in DDD x 1000 abitanti/die e come confronto fra i primi nove mesi del 2005 e lo stesso periodo del 2006. (Fonte: dati OsMed 2005 e 2006)

| Principio Attivo | Italia | | Emilia Romagna | |
|--------------------|------------------|-----------------|------------------|----------------|
| | DDD 1000 ab /die | 2006 vs 2005 | DDD 1000 ab /die | 2006 vs 2005 |
| amlodipina | 25,6 | + 3,7% | 26,2 | + 2,7% |
| lercanidipina | 8,3 | + 8,0% | 8,8 | + 4,2% |
| nifedipina | 6,0 | -4,8% | 6,3 | -7,2% |
| manidipina | 4,7 | + 1,6% | 5,2 | + 5,3% |
| lacidipina | 4,0 | -2,0% | 4,3 | -3,2% |
| felodipina | 3,5 | -7,0% | 3,5 | -8,8% |
| barnidipina | 2,6 | +175,8 % | 2,5 | +200,0% |
| nicardipina | 0,3 | -14,9% | 0,3 | -17,6% |
| nitrendipina | 0,2 | -10,2% | 0,3 | -11,9% |
| isradipina | 0,1 | -9,8% | 0,1 | -10,6% |
| nisoldipina | 0,1 | -11,3% | 0,1 | -14,1% |
| Totale | 55,4 | + 4,8% | 57,68 | + 3,3% |

Questa pubblicazione va citata come:

Maestri E, Magnano L, Formoso G, Magrini N, Maltori S, Marata AM. Scegliere un farmaco in una classe. L'esempio dei calcio-antagonisti. *Pacchetti Informativi sui Farmaci* 2007; 4: 1-4

Il profilo prescrittivo dei calcio-antagonisti diidropiridinici in Emilia Romagna è analogo a quello italiano.

L'amlodipina si conferma il CA diidropiridinico più prescritto.

La barnidipina è la molecola che fa registrare il più elevato incremento percentuale nella prescrizione dal 2005 al 2006.

Pacchetti Informativi sui Farmaci n. 4 / 2007

Periodico di Informazione medica dell'Azienda USL di Modena
CeVEAS - Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria - viale Muratori, 201 - 41100 Modena - Tel 059 435200 - Fax 059 435222

Direttore responsabile: Nicola Magrini

Vicedirettori: Anna Maria Marata, Giulio Formoso

Editing e grafica: Barbara Paltrinieri

Elaborazione dati: Claudio Voci

Disegni: Mitra Divshali

Stampa: Premiato Stabilimento Tipografico dei Comuni - Santa Sofia (Fo)

Questa copia è stata chiusa in redazione il 10/10/2007. Tiratura 13.000 copie.

Inviato ai medici di medicina generale. Disponibile on line all'indirizzo www.ceveas.it
Registrazione al Tribunale di Modena n.1787 del 27/02/2006



Leggendo uno studio

Gli studi clinici sono classificabili in due categorie principali: osservazionali e sperimentali. Questi ultimi, a seconda del disegno, possono essere ulteriormente distinti in: randomizzati o non, controllati o non, in cieco o in aperto, ecc.

Il ricorso ad un tipo di studio piuttosto che ad un altro dipende principalmente dalle domande a cui lo studio deve rispondere (*vedi pag. 3*).

Per un nuovo antipertensivo, ad esempio gli RCT di confronto con un principio attivo di riferimento su esiti clinicamente rilevanti sono gli unici utili a stabilirne il posto in terapia.

Per ogni studio è quindi necessario identificare il disegno e successivamente valutare i risultati e la qualità metodologica.

L'acronimo **P.I.C.O.T.** rappresenta uno dei più diffusi metodi per facilitare una analisi sistematica di un RCT: **P**=Popolazione, **I**=Intervento, **C**=Controllo, **O**=Outcomes, esiti clinici, **T**=Tempo, durata dell'osservazione.



Popolazione: identificare i soggetti da includere/inclusi nello studio

Nella lettura di uno studio è necessario valutare se la casistica è rappresentativa dei pazienti che il medico incontra nella sua pratica.

Risultati conseguiti in popolazioni selezionate per condizioni di rischio o per etnia, non possono infatti essere trasferiti automaticamente a tutti i pazienti ipertesi. La dimensione del campione è un altro elemento di grande importanza; un campione adeguato agli obiettivi garantisce la validità statistica del risultato in termini di efficacia e di sicurezza.



Intervento: quale farmaco? A quali dosi?

È importante verificare che la posologia impiegata negli studi corrisponda a quella effettivamente utilizzata nella pratica clinica.



Controllo: quale trattamento di confronto? A quali dosi?

È fondamentale sapere se il farmaco in studio viene confrontato con placebo o con altri trattamenti e - in questo caso - se il farmaco scelto è realmente quello considerato di riferimento per la pratica clinica. È importante inoltre che il farmaco di confronto venga somministrato alle dosi utilizzate e considerate ottimali.



Outcomes (Esiti): semplice riduzione pressoria o protezione dalle complicanze dell'ipertensione arteriosa?

Ad un farmaco antipertensivo viene richiesto di ridurre la pressione arteriosa, parametro facilmente misurabile anche in studi brevi.

La dimostrazione che un antipertensivo non solo riduce la pressione (esito surrogato), ma anche le sue complicanze (ictus, infarto, mortalità totale, ecc.) rappresenta una informazione di estrema importanza per la scelta di una terapia. Può infatti succedere che un farmaco sperimentale migliori un esito surrogato ma non modifichi o addirittura aumenti la mortalità totale; ciò può verificarsi, per esempio, se il nuovo farmaco causa eventi avversi gravi su altri organi o apparati.



Tempo: quale durata?

Le terapie antipertensive sono per definizione interventi di lunga durata. Gli studi sui farmaci antipertensivi dovrebbero prevedere tempi lunghi di monitoraggio, anche per definirne il profilo di sicurezza a lungo termine.

Solo una osservazione protratta può rendere visibili effetti collaterali rari o che compaiono in situazioni cliniche selezionate.

BIBLIOGRAFIA

1. Van Zwieten PA. Pharmacological profile of barnidipine a single optical isomer dihydropyridine calcium antagonist. *Blood Press Suppl* 1998;1:5-8
2. Teramura T et al. Pharmacokinetics of barnidipine hydrochloride, a new dihydropyridine calcium channel blocker in the rat, dog and human. *Xenobiotica* 1995;25:1237-46
3. Malhotra HS, Plosker GL. Barnidipine. *Drugs* 2001;61:989-96
4. Argenziano L et al. Distinct vasodilation, without reflex neurohormonal activation, induced by barnidipine in hypertensive patients. *Blood Press Suppl* 1998;1:9-14
5. Greving JP et al. Claims in advertisements for antihypertensive drugs in a Dutch medical journal *J Hypertension* 2007;25:713-22
6. Van der Velden, JW et al. Diversity and intensity of adverse events in the treatment of hypertension with barnidipine. *Blood Pressure, Suppl* 1998;7:27-9
7. Calcium Channel Blocking Agents: Pharmacology/pharmacokinetics in *Drug Facts and Comparisons* 2000; pag. 439
8. Barnidipina. Riassunto delle caratteristiche delle specialità medicinali disponibili (REFI), consultabile attraverso: <http://www.codifa.it> (ultimo accesso 27/09/2007)
9. Naber FB et al. Barnidipine monotherapy and combination therapy in older patients with essential hypertension: A long-term study. *Int.J.Clin.Pract. Suppl* 2000:27-35
10. Smilde JG. The long-term efficacy and safety profile of barnidipine. *Int.J.Clin.Pract.* 2000 Suppl 114:20-26
11. Matsuura H et al. Effects of the long acting calcium channel blocker barnidipine on 24-h ABP: results of the Japanese Multicenter study on barnidipine with ambulatory blood pressure monitoring *Blood Pressure Monitoring* 2001;6:S41-S47
12. Huh WS et al. Antihypertensive efficacy and tolerability of barnidipine in patients with renal parenchymal hypertension *Curr Ther Res Clin Exp* 2000;61:395-405
13. Abe K et al. An effect of long acting channel blocker, barnidipine on 24-hrs blood pressure. A final result of J-MUBA Ther Res 1999;20:255-271
14. Lubsen J et al. Effect of nifedipine LA on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina and hypertension: the ACTION trial *J Hypert.* 2005;23:641-8
15. Reicher-Reiss H et al. Long-term mortality follow-up of hospital survivors of a myocardial infarction randomized to nifedipine in the SPRINT study. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1998;12:171-6
16. Goldbourt U et al. Early administration of nifedipine in suspected acute myocardial infarction. The Secondary Prevention Reinfarction Israel Nifedipine Trial 2 Study. *Arch Intern Med.* 1993;153:345-53
17. Rodby RA et al. The Irbesartan type II diabetic nephropathy trial: study design and baseline patient characteristics. For the Collaborative Study Group. *Nephrol Dial Transplant.*2000;15:487-97
18. Grimm RH Jr et al. Long-term effects on plasma lipids of diet and drugs to treat hypertension. Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS) Research Group. *JAMA.* 1996;275:1549-56
19. Hollenberg NK et al. Medical therapy, symptoms, and the distress the cause: relation to quality of life in patients with angina pectoris and/or hypertension. *Arch Intern Med.* 2000;160:1477-83
20. Flynn JT et al. A randomized, placebo-controlled trial of amlodipine in children with hypertension. *J Pediatr.* 2004;145:288-90
21. Hart W et al. Barnidipine, a novel calcium antagonist for once-daily treatment of hypertension: a multicenter, double-blind, placebo controlled, dose-ranging study. *Cardiovasc Drugs and Ther* 1997;11:637-43
22. Dalhof B et al. Clinical trials update from the Eur. Soc. Cardiology Heart Failure meeting and the Amer. Coll. of Cardiology: darbepoetin alfa study, ECHOS, and ASCOT-BPLA. *Lancet* 2005; 366:895-906
23. Julius S et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;363:2022-31
24. ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic *JAMA.* 2002;288:2981-97
25. Spieker C. Efficacy and tolerability of once-daily barnidipine in the management of patients with mild to moderate hypertension. *Blood Pressure, Suppl* 1998;7:15-21
26. Otterstad JE et al. Treatment of hypertension in the very old. *Int.J.Clin.Pract.*2000; *Suppl* 114:10-19
27. Ruilope LM, Coca A. The role of combination therapy in the treatment of hypertension. *Blood Pressure, Suppl* 1998;7:22-6
28. Zhu W et al. Comparative study of barnidipine and felodipine in Chinese patients with essential hypertension. *J.Int.Med Res* 2006;34:406-12
29. Chen X et al. An open-label, randomized, controlled, 4-week comparative clinical trial of barnidipine hydrochloride, a calcium-channel blocker, and benazepril, in Chinese patients with renal parenchymal hypertension. *J Int Med Res* 2006;34:121-8
30. Liau CS et al. Efficacy and safety of barnidipine compared with felodipine in the treatment of hypertension in Chinese patients. *J.Int.Med.Res.* 2002;30:330-6

Le informazioni relative alle schede tecniche dei principi attivi citati in questa pubblicazione sono tratte da REFI-Riassunto delle caratteristiche del prodotto, consultabili attraverso: <http://www.codifa.it> (ultimo accesso 20/09/2007).