



a cura di Francesco Giorgino

Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organi, Sezione di Medicina Interna, Endocrinologia, Andrologia e Malattie Metaboliche, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro"

ARTICOLI SELEZIONATI E COMMENTATI

## Il Diabete n. 2/2016

Francesco Giorgino, Anna Leonardini

Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organi, Sezione di Medicina Interna, Endocrinologia, Andrologia e Malattie Metaboliche, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro"

### ARTICOLO N. 1

#### Effect of naltrexone-bupropion on major adverse cardiovascular events in overweight and obese patients with cardiovascular risk factors – *Effetto dall'associazione naltrexone-bupropione sui principali eventi cardiovascolari in pazienti sovrappeso e obesi con fattori di rischio cardiovascolare*

Nissen SE, Wolski KE, Prcela L, Wadden T, Buse JB, Bakris G, Perez A, Smith SR.

*JAMA*, 2016 Mar 8; 315(10): 990-1004.

Ad oggi sono stati condotti pochi studi clinici volti ad indagare gli effetti cardiovascolari dei farmaci utilizzati nel trattamento dell'obesità. Il ritiro dal commercio di due farmaci, la fenfluramina e la sibutramina, a causa dell'insorgenza di eventi avversi cardiovascolari, ha aperto un dibattito sulla loro sicurezza. Negli ultimi anni è stato studiato l'effetto dell'associazione di due farmaci sul trattamento dell'obesità: il bupropione e il naltrexone. Il bupropione, un farmaco largamente utilizzato per trattare la depressione, ha effetti anoressizzanti che determinano una modesta riduzione del peso corporeo. L'efficacia del bupropione sul peso corporeo aumenta però quando associato con un antagonista oppioide, il naltrexone. Nonostante l'efficacia dell'associazione naltrexone-bupropione a lento rilascio sia stata dimostrata negli studi clinici di fase 3, nel 2011 l'autorità americana che negli USA controlla l'immissione in commercio dei farmaci (FDA, Food and Drug Administration) ha richiesto di effettuare uno studio di "sicurezza cardiovascolare" che, con un disegno statistico di "non inferiorità", dimostrasse con certezza l'assenza di qualunque rischio cardiovascolare inerente all'impiego. L'outcome primario era rappresentato dal tempo di comparsa (dalla randomizzazione) del primo evento cardiovascolare maggiore (morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale). Il limite di non-inferiorità è stato pre-specificato come un hazard ratio (HR) di 1,43 dopo 378 eventi attesi.

In questo studio di non inferiorità, randomizzato, in doppio cieco, placebo controllato, sono stati reclutati 8910 soggetti sovrappeso e obesi ad elevato rischio cardiovascolare in 266 centri negli Stati Uniti. 4454 partecipanti hanno ricevuto il placebo e 4456 la combinazione naltrexone (32 mg/die) e bupropione (360 mg/die). L'età media dei partecipanti era di 61 anni, il 54,5% era di sesso femminile, il 32,1% aveva una storia di malattia cardiovascolare pregressa e l'82,5% era affetto da diabete con un indice di massa corporea medio di 36,6 kg/m<sup>2</sup>.

**Tabella 1** ♦ **Analisi statistica eseguita quando il trial ha raggiunto rispettivamente il 25%, 50% e 65% degli eventi classificati come endpoint primario. Mod. da Nissen SE et al, JAMA 2016**

Endpoint primario	Placebo, N (%) (n=4450)	Naltrexone-Bupropione, N (%) (n=4455)	Hazard Ratio
25% "ad interim"	59 (1,3)	35 (0,8)	0,59 (0,39-0,90)
50% "ad interim"	102 (2,3)	90 (2,0)	0,88 (0,57-1,34)
65% "ad interim"	124 (2,8)	119 (2,7)	0,95 (0,65-1,38)

Un'analisi "ad interim" condotta dopo circa 87 eventi (25% dell'endpoint primario) è stata effettuata per valutare un HR di non inferiorità di 2,0 (Tab. 1). Nel 2014, basandosi in parte su questa analisi, l'FDA aveva approvato l'uso della combinazione naltrexone-bupropione come farmaco per la gestione dell'eccesso ponderale in aggiunta a una dieta ipocalorica e all'attività fisica in adulti obesi o in sovrappeso con almeno una comorbidità correlata (es. ipertensione, diabete mellito tipo 2 o ipercolesterolemia). Nello specifico, questa analisi conteneva solo 94 eventi avversi cardiovascolari maggiori: 59 nel gruppo placebo (1,3%) e 35 nel gruppo trattato con l'associazione naltrexone-bupropione (HR: 0,59; 99,7% CI: 0,39-0,90) (Tab. 1). I risultati "ad interim" sembravano rassicuranti, ma dopo essere stati resi pubblici anziché rimanere riservati fino al completamento dello studio, il comitato scientifico ha proposto e ottenuto la chiusura anticipata della ricerca. Pertanto, in seguito alla chiusura dello studio, l'analisi "ad interim" più appropriata per generare i risultati è stata condotta quando si sono realizzati il 50% degli endpoint primari cardiovascolari: in questa fase dello studio gli eventi cardiovascolari maggiori si sono realizzati in 102 pazienti (2,3%) nel gruppo placebo e in 90 pazienti (2%) del gruppo naltrexone-bupropione (HR: 0,88; 99,7% CI: 0,57-1,34) (Tab. 1). Pertanto, i vantaggi riscontrati nella prima analisi si sono trasformati in svantaggi nella seconda analisi, in cui si sono osservati 43 eventi con placebo e 55 con l'associazione naltrexone-bupropione. Un'ulteriore analisi "ad interim" è stata condotta quando si sono realizzati il 64% degli endpoint primari: in quest'ultima analisi gli eventi avversi cardiovascolari maggiori si sono realizzati in 124 pazienti (2,8%) nel gruppo in trattamento con placebo e in 119 pazienti (2,7%) nel gruppo in trattamento con naltrexone-bupropione (HR: 0,95; 99,7% CI: 0,65-1,38) (Tab. 1). Sono stati infine analizzati anche gli eventi avversi a carico dell'apparato gastrointestinale e del sistema nervoso centrale che sono risultati più frequenti nel gruppo naltrexone-bupropione rispetto al gruppo placebo (rispettivamente 14,2% vs 1,9% e 5,1% vs 1,2%, entrambi con  $P < 0,001$ ). Le conclusioni dello studio sono che, in soggetti sovrappeso o obesi ad aumentato rischio cardiovascolare, l'uso di naltrexone-bupropione rispetto al placebo comporta un HR basato su una analisi "ad interim" effettuata al raggiungimento rispettivamente del 25% e 50% degli endpoint primari, non superiore a 2,0. Tuttavia, a causa della inaspettata e precoce interruzione dello studio non è stato possibile valutare la "non inferiorità". La discrepanza tra eventi cardiovascolari osservati nella prima e nella seconda analisi "ad interim" dimostra con chiarezza quali possano essere i rischi dell'uso anticipato di dati clinici non definitivi, a dimostrazione che i risultati intermedi di una ricerca devono rimanere confidenziali fino al suo termine. La sicurezza cardiovascolare dell'associazione naltrexone-bupropione nella terapia dell'obesità resta pertanto incerta e questo richiederà una valutazione in un nuovo trial di adeguata potenza statistica.