

Dalla letteratura

In collaborazione con l'Associazione Alessandro Liberati – Network Italiano Cochrane
www.associali.it

Gli esiti surrogati non correlano con quelli primari

Non soltanto negli Stati Uniti, gran parte dei farmaci oncologici è approvata sulla base di endpoint surrogati, come la Response rate (RR) o il Progression Free Survival (PFS), spesso grazie al percorso di approvazione rapida della Food and Drug Administration (Accelerated Approval Pathway). Si può dire dunque che gli endpoint surrogati siano la chiave per l'introduzione dei medicinali oncologici così come per l'ampliamento delle indicazioni terapeutiche dei farmaci già approvati.

Questa è l'evidenza che ha motivato Vinay Prasad, Chul Kim, Mauricio Burotto e Andrae Vandross a svolgere uno studio per verificare la forza della associazione tra endpoint surrogati e sopravvivenza del paziente oncologico. Conoscendo Prasad si capisce che l'asticella per la considerazione delle fonti da valutare sia stata posta in alto: per soppesare il rapporto tra i diversi tipi di esito non sono stati considerati sufficienti né la plausibilità

biologica né la coerenza di una correlazione evidente a livello del singolo paziente. Il criterio prescelto è stata la prova che il miglioramento dell'endpoint surrogato coincideva con quello dell'esito finale. Valutato sulla letteratura pubblicata, su abstract di trial e di convegni e su studi non resi pubblici desunti da una *trial-level meta-analyses*. A farla breve, il tutto si potrebbe sintetizzare in una domanda: se un farmaco migliora un esito surrogato, migliorerà anche la sopravvivenza?

Gli esiti surrogati presi in considerazione sono stati: pathologic complete response, locoregional control, disease-free survival, event-free survival, time to progression associato o meno a PFS, e l'overall survival. Oltre la metà (52%) delle correlazioni tra esiti surrogati e primari sono risultate "poco robuste", un quarto (25%) di media forza e solo il 23% convincenti. Di queste ultime, quasi la metà riguardava studi sulle terapie adiuvanti. In sostanza, la maggior parte delle correlazioni sono discutibili, affermano gli autori. Anche perché, aggiungono, le

meta-analisi che hanno approfondito anche i risultati di studi non pubblicati sono davvero un numero esiguo (il 14% del totale degli studi di sintesi inclusi nello studio). Tra l'altro, gli autori che erano riusciti a identificare studi non pubblicati e potenzialmente utili la metà delle volte non sono riusciti ad accedere ai dati. La ricerca clinica oncologica si basa su verità incomplete e questa situazione potrebbe anche essere dovuta alla riluttanza degli sponsor a rendere pubblici i risultati degli studi che non sono favorevoli all'intervento sperimentale.

Le conclusioni degli autori sono supportate da un amaro editoriale di Rita F. Redberg, direttore della rivista, *JAMA Internal Medicine*. Si rivolge direttamente e in modo aperto alla FDA, sollecitandola ad essere più coraggiosa nel negare l'approvazione rapida di prodotti che non abbiano dimostrato efficacia nell'aumentare in modo inequivocabile la sopravvivenza del paziente, anche perché molto spesso le nuove terapie sono gravate da effetti collaterali di difficile sopportazione da parte del malato. Redberg va oltre, chiedendo di riconsiderare le indicazioni dei farmaci, come il bevacizumab, di cui i nuovi studi abbiano ridimensionato o annullato le prove di efficacia. "Piuttosto, dovremmo aumentare il calore dell'assistenza e la compassione per il paziente, sostenendolo in una relazione terapeutica continuativa, rinunciando alla chemioterapia".

Cure slow contro una medicina opportunisticamente accelerata.

Bibliografia

- Prasad V, Kim C, Burotto M, Vandross A. The strength of association between surrogate end points and survival in oncology: a systematic review of trial-level meta-analyses. *JAMA Intern Med*. Published online June 22, 2015.
- Redberg RF. Faster drug approvals are not always better and can be worse. *JAMA Intern Med*. Published online June 22, 2015.



In queste pagine, alcune fotografie della serie 6th Continent, di Mattia Insolera. Nato a Bologna nel 1977, Insolera è uno dei giovani fotografi italiani più interessanti: una mostra di sue opere sarà al festival di fotografia Cortona On the Move nel corso dell'estate 2015.

Inibitori di pompa protonica e cuore: relazioni pericolose

Gli inibitori di pompa protonica (PPI) sono tra i farmaci in assoluto più prescritti, con una stima globale di circa 113 milioni di prescrizioni l'anno ma potrebbero aumentare il rischio di infarto del miocardio. "A prima vista si può pensare che un aumento del rischio come quello registrato dallo studio sia modesto" ha dichiarato al *Guardian* Nick Leeper, il cardiologo della Stanford University che ha coordinato lo studio, "ma le patologie cardiovascolari sono di gran lunga la principale causa di morte nel mondo occidentale e i PPI sono ampiamente prescritti. Da un punto di vista di salute pubblica è un dato di grande rilevanza".

A partire da più di 16 milioni di cartelle cliniche sono state identificate le persone con malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) in trattamento con PPI e H2 bloccanti. Nei pazienti trattati l'aumento del rischio di infarto era del 16%. Variazione non osservata in chi assumeva H2 bloccanti. Non è certo il nesso causale e alla luce dei risultati ottenuti sarebbe prematuro modificare le linee guida. È possibile, sostengono gli autori, "che l'uso di PPI sia semplicemente un marker di una popolazione più a rischio (...) e può essere che gli PPI siano stati prescritti a persone sofferenti di angina, confusa con MRGE". Anche se bisognerebbe comprendere perché l'assunzione H2 bloccanti non era associata a rischi analoghi. "Il nostro studio fa riflettere sul fatto che questi farmaci, tra i più usati e disponibili anche senza prescrizione", concludono gli autori, "potrebbero non essere così sicuri come si ritiene".

Bibliografia

Shah NH, LePendu P, Bauer-Mehren A, Ghebremariam YT, Iyer SV, Marcus J, Nead KT, Cooke JP, Leeper NJ. Proton Pump Inhibitor Usage and the Risk of Myocardial Infarction in the General Population. *PLoS One* 2015; 10(6):e0124653. doi: 10.1371/journal.pone.0124653.



Riparare una medicina in frantumi

Un editoriale molto puntuale di Ben Goldacre e Carl Heneghan su *The BMJ* si rivolge al chief medical officer della Academy of Medical Sciences (AMS) in previsione di un imminente pronunciamento dell'istituzione britannica in merito a efficacia e sicurezza di due classi di medicinali molto discusse: inibitori della neuroaminidasi (segnatamente il tamiflu) e le statine. I due autori invitano la AMS a considerare i problemi nella loro complessità: in particolare, indicano sei questioni principali. Solo se affrontate e risolte, la medicina di oggi potrà riacquistare la credibilità perduta.

In primo luogo, il publication bias che impedisce che la totalità degli studi condotti sia pubblicata e accessibile per la valutazione. Secondo, la necessità di svolgere studi indipendenti non finanziati dall'industria. Terzo, la riduzione del costo delle sperimentazioni che non può prescindere da un ripensamento degli aspetti normativi e degli adempimenti burocratici. Ancora, il rifiuto di prove non conclusive o non rilevanti, perseguendo l'obiettivo di valutare il raggiungimento di esiti primari e non di outcome surrogate. Quinto, il definitivo superamento di una clinica che vede nel medico l'attore principale se non esclusivo: lo shared decision-making è a portata di mano solo se sarà colmata l'asimmetria informativa che caratterizza la pratica clinica e se le condizioni organizzative del sistema lo renderanno concretamente praticabile. Infine: dichiarare i conflitti di interesse in modo non sistematico non

risolve il problema che, al contrario, necessita un governo centralizzato.

In conclusione: quanto accaduto con tamiflu e statine deve essere l'occasione per un ripensamento complessivo, non per una miope adozione di provvedimenti limitati che non porterebbero ad un reale cambiamento.

"Most of our suggestions are rapidly deliverable", sostengono i due autori. "Some require modest funding; most do not. Some require legislative changes. But we should remember that evidence based medicine, in its true modern incarnation, has a relatively short history and that when randomised trials were first introduced they were often regarded as a transgressive, expensive, unnecessary, and unwelcome challenge to medical authority." Ma il percorso compiuto dalla EBM nei passati 20 anni ha messo in condizione i cittadini di valutare con buona consapevolezza il rischio che si corre nel decidere di non utilizzare nelle decisioni che riguardano la salute le prove che risultano dalla ricerca clinica indipendente. Qualsiasi scorciatoia o decisione "sbrigativa" delle istituzioni sarebbe un'occasione perduta di miglioramento.

Bibliografia

Goldacre B, Heneghan C. How medicine is broken, and how we can fix it. *BMJ* 2015; 350: h3397.

Colesterolo: the lower, the better?

“Fantastico! Un risultato davvero spettacolare”: il commento che leggemo sul *New York Times* il 18 novembre 2014 si riferiva alle anticipazioni dei risultati dello studio IMPROVE-IT fornite al congresso della American Heart Association. Il quotidiano americano giudicava molto importanti le novità giunte dalla sperimentazione coordinata da Robert Califf perché promettevano cure migliori per “milioni di pazienti ad alto rischio che non tollerano le statine o che non rispondono alla terapia standard”. Anche il *New England Journal of Medicine* non ha avuto dubbi nel salutare con entusiasmo la pubblicazione a distanza di oltre sei mesi dalla prima comunicazione al convegno: “a landmark study” hanno scritto due Deputy Editor della rivista in un editoriale.¹

Uno studio memorabile², dunque, eppure non sono mancate le critiche. Per esempio, sul sito della National Physicians Alliance³, Simone Isadora Flynn ha espresso qualche dubbio in primo luogo sulla rilevanza dei risultati:

- a) An absolute decrease in myocardial infarction (MI) or stroke from 34.7% to 32.7% with **no difference in mortality**. The confidence interval, 0.89 to 0.99, was within 0.01 of crossing the null result;
- b) 49 out of 50 people (98%) treated with the ezetimibe intervention had no benefit (number needed to treat = 55).

Anche Richard Lehman, nel blog da lui curato per *The BMJ*, ha avanzato riserve: “After seven years, the benefit is tiny but just within the limits of statistical significance, with a hazard ratio of 0.94, 95% CI 0.89-0.99. Clinically this has no meaning at all since the same degree of LDL-C lowering could have been achieved by using 40mg of atorvastatin instead of simvastatin”⁴. Il protocollo dello studio è stato modificato per cinque volte e, si legge sul sito del Lown Institute,⁵ colpisce la decisione di aumentare la numerosità del campione di pazienti arruolati: “There’s only one reason to increase sample size, and that’s to make a smaller absolute difference statistically significant”.

Insomma, anche a proposito di colesterolo *The lower, the better*. Il mantra della medicina contemporanea viene ancora una volta riproposto: se la morale fosse che più riduci



il colesterolo meglio è, i risultati dello studio IMPROVE-IT potrebbero essere molto utili anche ai nuovi farmaci in arrivo. Del resto, l’intervento sperimentale dello studio IMPROVE-IT – ezetimibe – è sul mercato dal 2006 e – come ha dichiarato il cardiologo Steve Nissen sul *NYT* – “è un farmaco di successo e a questo punto tutto il resto non importa: ha già prodotto ricavi per 30 miliardi di dollari”.

“Publications like this are for me a great demonstration of how and why I can’t trust industry, and how industry is harming patients and making a mockery of science”, sostiene David Newman⁵: potrebbe essere una nuova pagina che non giova alla credibilità delle riviste scientifiche, dei ricercatori e delle industrie.

Tra l’anticipazione dei risultati al congresso autunnale dei cardiologi statunitensi e la pubblicazione dello studio IMPROVE-IT sul *New England* una notizia ha sollevato commenti positivi e qualche perplessità. Proprio Robert Califf – coprincipal investigator dello studio – è stato nominato Deputy Commissioner for Medical products and tobacco della Food and Drug Administration (FDA), agenzia regolatoria statunitense. Da pochi mesi, dunque, il cardiologo 63enne già clinico della Duke University è alla guida di circa la metà delle 16 mila persone che lavorano nel Center for Drug evaluation and research dell’ente americano e gestirà un budget che si aggira tra i 2 e i 3 milioni di dollari. Tra le priorità della propria azione – ha dichiarato Califf in un’intervista al *Lancet* – saranno la negoziazione dei prezzi dei medicinali e dei dispositivi e una legislazione che renda più rapida l’approvazione dei medicinali”. Il nuovo direttore

ha aggiunto di voler supportare le industrie nella identificazione delle più promettenti linee di ricerca clinica: “All sectors – Congress, both parties, FDA, National Institutes of Health, industry – everyone wants to be able to get answers through clinical trials more efficiently because they’ve gotten very bureaucratic and expensive”.

La nomina di Califf è stata accolta anche da qualche critica, in considerazione dei suoi rapporti con molte industrie farmaceutiche. La rivista *Time* ha valutato in quasi 100 mila dollari l’anno il reddito di Califf derivante da compensi di industrie farmaceutiche per consulenze e attività di ricerca. Il direttore ha garantito che in coincidenza della sua nuova nomina avrebbe ceduto la propria partecipazione azionaria nelle società farmaceutiche ma ha sottolineato l’utilità delle sue conoscenze del mondo industriale per i compiti ai quali è stato chiamato.

Bibliografia

1. Jarcho JA, Keaney JF. Proof that lower is better: LDL cholesterol and IMPROVE-IT. *N Engl J Med* 2015; 372: 2448-50.
2. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387-97.
3. <http://npalliance.org/blog/2015/06/09/separating-signal-and-noise/> Ultimo accesso 24 giugno 2015.
4. <http://blogs.bmj.com/bmj/2015/06/08/richard-lehmans-journal-review-8-june-2015/> Ultimo accesso 24 giugno 2015.
5. <http://lowninstitute.org/news/commentaries/david-newman-on-improve-it/> Ultimo accesso 24 giugno 2015.