- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.135.192.215 Sat, 27 Jul 2024, 06:54:16

La deriva della ricerca sugli antiemetici

Enzo Ballatori
Docente di Statistica Medica, Facoltà di Medicina e Chirurgia Università di L'Aquila

Fausto Roila
SC di Oncologia Medica Azienda Ospedaliera "S. Maria", Terni

Nell'editoriale di apertura del n.1/2012 di CASCO, abbiamo sollevato il problema di come le linee guida di trattamento antiemetico, predisposte dalle più importanti società scientifiche (ASCO, MASCC+ESMO), presentino discrepanze in più punti, malgrado diversi componenti di un *panel* facessero parte anche dell'altro. Senza dubbio, ciò è dovuto anche alla scarsa qualità dei lavori pubblicati che lascia aperti ampi spazi di soggettività nella valutazione e nell'interpretazione dei risultati.

Di recente, siamo stati coinvolti nel tentativo di eseguire un aggiornamento telematico delle linee guida MASCC/ESMO e uno degli argomenti di disaccordo è quello di annoverare l'olanzapina, un farmaco antipsicotico, tra le profilassi antiemetiche per i pazienti trattati con chemioterapia di alto e moderato/alto potere emetogeno solo sulla base dei risultati del lavoro riportato nella scheda.

In verità, nella storia degli antiemetici, che un farmaco antipsicotico (o presunto tale) abbia mostrato una buona attitudine a prevenire nausea e vomito indotti da chemioterapia (Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting, CINV) è già accaduto: lo zofran (ondansetron) prese tale nome perché inizialmente fu messo a punto per controllare la sintomatologia schizoide, dove si dimostrò inefficace; successivamente fu impiegato come antiemetico, e fu un successo.

Come si noterà, nell'analisi degli endpoint secondari, il risultato eclatante è la capacità dell'olanzapina di controllare la nausea nella fase ritardata (giorni 2-5 dalla somministrazione della chemioterapia, v. scheda), centrando così l'obiettivo che oggi è il più importante della profilassi antiemetica. Inoltre, il costo dell'olanzapina è decisamente inferiore a quello del trattamento antiemetico standard.

I punti di discussione sono due (li anticipiamo affinché il lettore possa formarsi una sua valutazione scorrendo il testo):

a. se la scadente qualità del lavoro oscuri del tutto il suddetto risultato o se, malgrado tale cattiva qualità, ci sia qualcosa di reale nel potere antiemetico dell'olanzapina;
b. se la cattiva qualità dell'unico studio finora prodotto consenta comunque di inserire nelle linee guida l'olanzapina tra i farmaci antiemetici.

Oltre due decenni di ricerca clinica sui farmaci antiemetici, maturati nell'ambito dell'Italian Group for Antiemetic Research (IGAR), ci hanno permesso di chiarire alcuni meccanismi necessari per comprendere meglio il ruolo dei singoli farmaci. In una breve premessa, ne esponiamo due particolarmente attinenti lo studio in discussione, fiduciosi che saranno utili anche per valutare gli altri lavori che vengono attualmente pubblicati sull'argomento.

Premessa per una ricerca scientifica sugli antiemetici

1. *Relazione tra nausea e vomito*

Sebbene correlati, la nausea (N) e il vomito (V) sono due fenomeni distinti. Infatti, quasi sempre i pazienti che vomitano hanno anche nausea, mentre vomita solo una parte dei pazienti che ha nausea.

Partendo da questa osservazione, mediante adeguate analisi statistiche, siamo riusciti a dimostrare che esistono almeno due tipi di nausea, una concomitante al vomito (N_1), l'altra indipendente da esso (N_2)[1]. Ora, mentre il processo fisiopatologico che dallo stimolo conduce al vomito è abbastanza ben conosciuto, dei meccanismi che inducono la nausea non associata al vomito si conosce ben poco. Inoltre, è verosimile che N_2 sia in realtà una pluralità di tipi di nausea diversi: il sintomo è lo stesso, ma vi possono essere differenti percorsi che conducono da vari stimoli alla nausea.

Da tale premessa, è subito evidente che l'effetto di un trattamento antiemetico sulla nausea può essere mediato dal vomito. In altre parole, la significativamente maggiore efficacia sulla nausea di una nuova terapia antiemetica, rispetto a quella standard, può essere unicamente dovuta alla sua maggiore capacità di controllare il vomito (e, quindi, la nausea ad esso concomitante), ma che non abbia alcun effetto sulla nausea indipendente dal vomito. È questo il caso degli antagonisti dei recettori 5-HT_3 (5-HT_3 r.a.) in confronto alla metoclopramide (entrambi aggiunti al desametasone): il loro maggiore effetto sulla nausea è semplicemente imputabile alla loro straordinaria capacità di prevenire il vomito (e quindi la nausea ad esso associata), mentre non sembrano avere un grande effetto sugli altri tipi di nausea.

Sotto un profilo clinico tutto ciò ha un'importante conseguenza: in ogni ricerca sui nuovi agenti antiemetici, andrebbe individuato esattamente il loro ruolo, in particolare la loro capacità di controllare la nausea indipendente dal vomito. Infatti, se il nuovo farmaco è più efficace dello standard nel controllo del vomito, ma non di N_2, nella combinazione antiemetica andrebbe introdotto un trattamento che specificamente abbia attitudine a controllare la nausea indipendente dal vomito; se tale trattamento non esiste, va fatto ogni sforzo per metterlo a punto.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.135.192.215 Sat, 27 Jul 2024, 06:54:16

Queste considerazioni assumono grande rilevanza quando si pensi che oggi il vomito è abbastanza ben controllato, mentre è la nausea ad avere il maggiore impatto sulla qualità di vita del paziente, soprattutto se perdura nel tempo: più che la severità della nausea, ad impattare negativamente sulla qualità di vita del paziente è la sua durata[2]. Eppure, tale dimensione della nausea non viene per nulla considerata (come nel lavoro riportato nella scheda) o viene valutata in modo assai poco accurato.

2. *Effetto di trascinamento della risposta nella fase acuta sull'emesi ritardata*

Il vomito ritardato, ossia quello che interviene dopo la 24ª ora dalla somministrazione della chemioterapia, non esiste nel modello animale. Come conseguenza, l'emesi (nausea e/o vomito) ritardata (osservabile nell'uomo) ha un meccanismo fisiopatologico diverso da quello dell'emesi acuta, ossia da quella riscontrabile entro il primo giorno dalla somministrazione della chemioterapia. Questa è la ragione principale per cui, in tutte le linee guida di terapia antiemetica, l'emesi ritardata viene tenuta distinta da quella acuta.

Studiando i fattori prognostici della nausea e del vomito ritardati (giorni 2-5, oppure giorni 2-8, dalla somministrazione della chemioterapia), ci si rese subito conto che il più importante tra loro è la protezione dalla nausea e dal vomito acuti, rispettivamente[3]. In altre parole, la protezione dalla nausea ritardata fu trovata assai superiore nei pazienti protetti dalla nausea acuta rispetto a quelli che, invece, ne avevano sofferto. Analogamente, la protezione dal vomito ritardato fu notevolmente superiore tra i pazienti che non vomitarono nelle prime 24 ore dalla chemioterapia che tra gli altri.

Dal punto di vista della ricerca clinica ciò comporta che, per studiare l'effetto di un nuovo trattamento antiemetico sull'emesi ritardata, è necessario che i pazienti ricevano la stessa profilassi dell'emesi acuta, altrimenti la sua maggiore efficacia sull'emesi ritardata potrebbe essere imputabile alla maggiore protezione ottenuta nella fase acuta.

Questa ovvia raccomandazione che compare nelle linee guida per la ricerca sugli antiemetici[4], messe a punto durante la prima *Consensus Conference* (Perugia, 1997) ed approvate in seduta plenaria, fu più volte disattesa, come nel caso degli studi sull'aprepitant, per cui l'effetto di aprepitant sull'emesi acuta è eclatante, mentre quello sull'emesi ritardata resta ancora una zona grigia della ricerca sui farmaci antiemetici.

Come corollario, se la profilassi dell'emesi acuta ha dato un diverso risultato per le terapie a confronto, è sempre necessario analizzare se la loro efficacia differenziale nella fase ritardata si conserva aggiustando per la protezione riscontrata nell'emesi acuta. Nel caso che, aggiustando per l'emesi acuta, il nuovo farmaco non mostri più una maggiore efficacia sull'emesi ritardata, si può concludere che l'iniziale significatività della differenza di efficacia contro l'emesi ritardata era puramente illusoria, in quanto dovuta alla maggiore efficacia contro l'emesi acuta che trascina i suoi effetti nella fase ritardata.

Il ruolo dell'olanzapina

Il lavoro riassunto nella scheda può essere visto come un paradigma della scadente qualità dell'attuale ricerca clinica sui trattamenti antiemetici. In pratica, contiene quasi tutto quello che non dovrebbe essere fatto in uno studio sugli antiemetici.

Elenchiamo i problemi da cui è affetto, avvertendo che non sono esposti in ordine di gravità, perché la costruzione di una graduatoria sarebbe assai ardua.

1. *L'endpoint principale dello studio*

Come endpoint principale dello studio è stata scelta la Risposta Completa (*Complete Response*, CR) ossia la protezione dal vomito e il mancato ricorso alla terapia antiemetica di salvataggio (*rescue*) nei giorni 1-5 successivi alla somministrazione della chemioterapia.

La Risposta Completa è un endpoint composto, discusso in forma critica nella rubrica "Statistica per concetti". In questa sede aggiungiamo qualche specifica informazione.

Da quanto esposto nella premessa emerge la complessità del campo della ricerca sugli antiemetici: nausea e vomito sono correlati, la nausea ed il vomito ritardati dipendono dai risultati ottenuti nella fase acuta. Probabilmente ad un oncologo che non amava spremersi troppo le meningi o ad un dirigente di una casa farmaceutica tendente alla schematizzazione, qualche anno fa è venuto in mente che, in fondo, dal punto di vista della pratica clinica, quello che importava era che il nuovo farmaco proteggesse dall'emesi in tutto il periodo in cui questa è massimamente virulenta. Quindi, senza pensarci troppo, ha convinto anche altri che tutta quella complessità di correlazioni era scarsamente utile e, introducendo la CR, ha risolto il problema con un aberrante pragmatismo.

Se è vero che nausea e vomito sono correlati, se è vero che l'emesi ritardata è prodotta da un meccanismo fisiopatologico diverso da quello che induce emesi acuta, se è vero che i dati ottenuti con una ricerca clinica non sono resi disponibili ai ricercatori, la soluzione adottata è evidentemente pessima in quanto non consente più di individuare il ruolo del nuovo farmaco, necessario ai fini della decisione clinica. In altre parole, in uno studio siffatto non sapremo più se il nuovo farmaco agisce soprattutto nella fase acuta o in quella ritardata, né, oltre che a prevenire il vomito, abbia anche un qualche effetto sulla nausea da esso indipendente.

Ma vi è di più. Il mancato ricorso alla terapia di salvataggio non solo non valuta affatto la intensità e la durata della nausea, che pertanto potrebbe essere presente anche nei soggetti che non richiedono il *rescue*, ma soprattutto è legata ad un elemento di incertezza che la rende del tutto inaccurata. Infatti, il paziente che ha una nausea forte e prolungata nel tempo non sempre è in grado di ottenere un *rescue*, in quanto non sempre riesce a contattare il proprio medico o l'oncologo. Quindi, vi possono essere più pazienti che non hanno ricevuto la terapia di salvataggio non perché non ne avessero bisogno, ma per ragioni connesse all'efficienza assistenziale.

Combinando una risposta obiettiva (no vomito), con

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.135.192.215 Sat, 27 Jul 2024, 06:54:16

una che dipende anche da circostanze occasionali (il *rescue*) si può ottenere solo un pasticcio e non la valutazione scientifica del valore di un farmaco.

Evitare l'uso di risposte composte era una richiesta contenuta nelle linee guida di ricerca sugli antiemetici[4], approvate dalla *Consensus Conference* di cui facevano parte anche quei ricercatori che oggi la usano correntemente.

Non sempre l'industria ha interesse che il ruolo di un nuovo farmaco antiemetico sia rigorosamente individuato, ma accettare la CR come endpoint primario, da parte di uno *Steering Committee* che è pagato dall'industria, lascia intravvedere un'abdicazione dai canoni della ricerca scientifica a vantaggio di interessi personali più immanenti. Si noti che non solo le autorità regolatorie non hanno evidentemente idea di cosa sia la ricerca sugli antiemetici, ma soprattutto è grave che nessuna voce si sia mai levata da parte dei più autorevoli ricercatori del settore per condannare questa pratica insensata.

2. *Effetto di trascinamento*

Lo studio ha mostrato che la protezione dalla nausea ritardata nel gruppo dell'olanzapina (OPD) è significativamente superiore rispetto a quella osservata nel gruppo dell'aprepitant (APD): 69% vs 38%.

Però, anche la risposta completa nella fase acuta è stata trovata superiore, sebbene non significativamente, nel gruppo OPD (97% vs 87%). Ciò avrebbe dovuto indurre a valutare l'effetto sulla nausea ritardata aggiustando per quello riscontrato nella fase acuta, così da evidenziare che tale differenza non sia unicamente imputabile alla maggiore efficacia dell'olanzapina nella prevenzione della nausea acuta.

Comunque, il risultato, pur sorprendente come livello, è puramente indicativo sia perché la protezione dalla nausea è un endpoint secondario (lo studio non è stato progettato per una sua specifica valutazione), sia in quanto l'efficacia di un antiemetico nella fase ritardata va sempre valutata tenendo costante, in entrambi i bracci, la profilassi dell'emesi acuta.

3. *Studio open*

Si tratta di uno studio *open label*, inammissibile quando le risposte considerate sono di tipo *soft*, perché in tal modo non viene controllata la distorsione da informazione. In particolare è di tipo *soft* la nausea, perché la sua valutazione è su base puramente soggettiva; quindi la risposta fornita dal paziente potrebbe essere modificata dalla conoscenza del trattamento che sta ricevendo. Pertanto, tutti i risultati esposti vanno presi con estrema cautela (si noti che la nau-

SCHEDA RIEPILOGATIVA

Navari RM, Gray SE, Kerr AC. Olanzapine versus aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized phase III trial. J Support Oncol 2011; 9: 188-95.

Scopo dello studio

Confrontare l'efficacia dell'olanzapina rispetto all'aprepitant, entrambi combinati con palonosetron e desametasone, nella prevenzione della nausea e del vomito indotti da chemioterapia (Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting, CINV).

Pazienti

Di età ≥18 anni, con diagnosi confermata di cancro, sottoposti per la prima volta alla chemioterapia, destinati a ricevere cisplatino in dose ≥70 mg/m^2, o ciclofosfamide ≥600 mg/m^2, o doxorubicina ≥50 mg/m^2, trattati in day hospital in tre centri. Furono esclusi i pazienti con nausea e/o vomito nelle 24 ore precedenti la somministrazione della chemioterapia, e che negli ultimi 30 giorni avevano ricevuto un farmaco antipsicotico.

Trattamenti

OPD: *giorno 1*: olanzapina (10 mg os) + palonosetron (0.25 mg iv) + desametasone (20 mg iv)
giorni 2-4: olanzapina (10 mg os al dì)
APD: *giorno 1*: aprepitant (125 mg os) + palonosetron (0.25 mg iv) + desametasone (12 mg iv)
giorni 2-3: aprepitant (80 mg os al dì); *giorni 2-4*: desametasone (4 mg due volte al dì).

Procedure di valutazione

Per la valutazione della tollerabilità differenziale dei due trattamenti fu usata la scala MDASI (M. D. Anderson Symptom Inventory), che rileva presenza ed intensità dei più comuni eventi avversi dei pazienti con cancro. Dall'inizio della chemioterapia (giorno 1) al giorno 5 i pazienti furono richiesti di registrare giornalmente in una *diary card* il numero di episodi di vomito e conati, nonché l'intensità massima del livello di nausea su un analogo visivo lineare (10 cm). Un infermiere di ricerca telefonò una volta al giorno per ricordare alla paziente di compilare la *diary card* e per informarsi su eventuali eventi avversi.

Endpoint

Endpoint primario: Risposta Completa (Complete Response, CR): no vomito e no terapia di salvataggio (rescue antiemetic treatment) nel periodo 0-120 ore dalla somministrazione della chemioterapia
Endpoint secondari:
a. CR nella fase acuta (giorno 1)
b. CR nella fase ritardata (giorni 2-5)
c. No nausea nella fase acuta, in quella ritardata e nell'intero periodo.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.135.192.215 Sat, 27 Jul 2024, 06:54:16

sea è anche parte integrante della Risposta Completa).

A nostro giudizio, è sufficiente il mancato ricorso alla doppia cecità per considerare inaccettabili i risultati dello studio a causa della loro scarsa affidabilità.

4. *La disuguaglianza di Bonferroni*

Per valutare il cambiamento degli score dei sintomi tra i cicli di chemioterapia e tra i giorni di ciascun ciclo, furono costruiti 19 modelli di analisi della varianza con misure ripetute e, per tener conto dei confronti multipli, il livello di significatività fu abbassato all'1% (v. sez. "Analisi statistica" della scheda). In realtà non è affatto chiaro come gli autori abbiano proceduto, ma se avessero eseguito un solo confronto per modello, il livello di significatività sarebbe dovuto essere ben inferiore all'1% (circa 0.05/19 = 0.0026) per la disuguaglianza di Bonferroni: la procedura adottata è infattibile perché, con un livello di significatività così basso, non si sarebbe potuto evidenziare alcunché, come di fatto è avvenuto.

Ma il punto più delicato è che, avendo scelto come endpoint principale la Risposta Completa per l'intero periodo (giorni 1-5), fra i trattamenti non solo è stato confrontato tale risultato, ma sono stati anche eseguiti confronti di CR per il giorno 1 e per i giorni 2-5. Il che vuol dire che sullo stesso materiale sperimentale sono stati eseguiti 3 confronti indipendentemente l'uno dall'altro, per cui, per la disuguaglianza di Bonferroni, si sarebbe dovuto abbassare il livello di significatività per ciascun confronto a circa l'1,7% per mantenere al 5% il livello di significatività complessivo (v. "Statistica per concetti" nel n. 1 della rivista). Ciò comporta anche che il calcolo della dimensione del campione avrebbe dovuto tener conto dell'abbassamento del livello di significatività.

Anche se si trattasse di un lavoro scientifico, il "così fan tutti" non potrebbe certo costituire un'attenuante, ma, semmai, un ulteriore segno del degrado dell'attuale ricerca sugli antiemetici.

5. *Disegno dello studio e dimensione del campione*

Non è stato precisato se lo studio è di superiorità, di non inferiorità o di equivalenza. Sembrerebbe trattarsi di uno studio di superiorità, ma in tal caso la differenza minima clinicamente rilevante è stata fissata al 15%: l'olanzapina dovrebbe fornire un risultato in termini di risposta completa nei giorni 1-5 del 15% superiore al trattamento standard (aprepitant + $5HT_3$ antagonista + desametasone, APD), il che pare francamente esagerato.

Inoltre, nel calcolo della dimensione del campione, non

Dimensione del campione

Lo studio fu disegnato per scoprire una differenza tra i due regimi del 15%. Fissato un livello di significatività del 5%, 111 pazienti per braccio furono necessari per scoprire una differenza con l'80% di probabilità. Tale numero fu aumentato per tenere conto di un tasso di drop out del 10%.

Analisi statistica

Oltre alla usuali statistiche descrittive per presentare le caratteristiche dei pazienti, furono calcolate le frequenze delle tossicità severe e degli eventi avversi. Furono determinate la percentuale delle CR e quella dei pazienti che non soffrirono di nausea nella fase acuta, in quella ritardata e nell'intero periodo. Furono altresì calcolate media, mediana e deviazione standard della massima intensità di ciascun sintomo registrato nella MDASI. Infine, fu costruito un modello di analisi della varianza con misure ripetute per valutare il cambiamento degli *score* dei sintomi tra i cicli di chemioterapia e tra i giorni all'interno di ciascun ciclo. Poiché furono costruiti 19 modelli, il livello di significatività fu abbassato all'1% come aggiustamento per confronti multipli.

Risultati

Randomizzati 247 pazienti, valutati 241 (OPD: 121; APD: 120) per almeno un ciclo di chemioterapia. Furono trattati con cisplatino 50 pazienti nel braccio OPD e 44 nel braccio APD.
Nel primo ciclo di chemioterapia, il 97% dei pazienti nel braccio OPD e l'87% in quello APD ottennero una CR nella fase acuta; rispettivamente il 77% e il 73% sia nella fase ritardata (giorni 2-5), sia nell'intero periodo (giorni 1-5). Nessuna di tali differenze fu significativa.
Considerando la protezione completa dalla nausea, nella fase acuta furono protetti la stessa percentuale di pazienti nei due bracci (87%), ma nella fase ritardata non ebbe nausea il 69% dei pazienti trattati con olanzapina (braccio OPD), mentre fu il 38% nel braccio APD. Tali risultati sono uguali a quelli relativi all'intero periodo.
Le differenze in termini di protezione completa dalla nausea nella fase ritardata e nell'intero periodo sono risultate significative ($P < 0,01$).
Nei cicli successivi al primo, sia la CR, sia la protezione dalla nausea non furono significativamente diverse da quelle riscontrate nel primo ciclo, né furono significativamente diverse per sesso, tipo e stadio di malattia (dati non mostrati).
I punteggi di severità degli eventi avversi rilevati con l'MDASI non furono significativamente diversi tra i due gruppi e decrescono nei cicli successivi. In nessun ciclo fu presente un sintomo con un grado di tossicità 3 o 4. •

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.135.192.215 Sat, 27 Jul 2024, 06:54:16

è precisato il punto di partenza cioè la CR nei giorni 1-5 ottenibile con APD, ma con semplici calcoli si ottiene il 72,4%. Quindi, l'assunzione è che olanzapina riesca a portare la CR nei giorni 1-5 dal 72,4 (valutato con APD) all'87,4%.

All'adozione di una soglia troppo alta, a parità di livello di significatività e di potenza, corrisponde una numerosità troppo bassa, che, con alta probabilità, rende lo studio incapace di evidenziare una differenza meno rilevante.

In conclusione, lo studio appare sottodimensionato.

6. *Analisi ad interim*

Risultati preliminari di questo studio relativi ai primi 50 pazienti arruolati sono stati presentati all'ASCO 2010 (J Clin Oncol 2010; 28: 641s; abst. 9020).

È stata quindi condotta un'analisi ad interim che riteniamo non pianificata perché nel testo dell'articolo non se ne fa menzione.

Un'analisi ad interim non pianificata rovina completamente la metodologia dello studio, perché altera il livello di significatività prefissato (v. "Statistica per concetti" nel n. 1 della rivista), che dovrebbe essere ridotto in conseguenza dell'analisi ad interim, ma, così facendo, si sarebbe dovuta aumentare la dimensione dello studio che, altrimenti, risulta ancora più sottodimensionato. Inoltre, essa potrebbe provocare imbarazzo quando, ad esempio, il nuovo trattamento fosse trovato significativamente superiore a quello standard: in tal caso lo studio dovrebbe essere interrotto per motivi etici, ma nessuno può assicurare che tale differenza non si riassorba nel prosieguo dell'arruolamento. Sorge allora la domanda: ma perché si fa? La risposta è ovvia: per partecipare ad un congresso, cioè per soldi o per vanità accademica, non certo nell'interesse della scienza o del paziente.

7. *La valutazione degli eventi avversi*

Di norma, in uno studio randomizzato per gruppi paralleli, si valuta la sicurezza differenziale dei trattamenti a confronto riportando tutti gli eventi avversi che si sono presentati ed eseguendo, per ciascuno di loro, un test statistico per il confronto tra due frequenze: se si raggiunge la significatività vuol dire che, per ragioni note o sconosciute, uno dei trattamenti sembra mostrare una maggiore tendenza a produrre quel determinato evento. Sebbene non sia una prova definitiva che ciò realmente accada (per via della disuguaglianza di Bonferroni), il trattamento va ulteriormente studiato per cercare una spiegazione dell'accaduto. Se gli eventi avversi sono riportati su una scala di gravità, anche tale dimensione va valutata o dicotomizzando il carattere (ad es., considerando solo i gradi 3 e 4 di severità) ovvero confrontando le intensità medie di gravità, ma solo nei pazienti colpiti da tale evento indesiderato.

Nel lavoro è stata seguita una procedura del tutto anomala, apparentemente per ragioni di semplicità. È stata utilizzata la scala MDASI (M. D. Anderson Symptom Inventory) che, a detta degli autori, costituisce un "sistema flessibile per la valutazione dei sintomi dei pazienti con cancro" e consiste in un core di 13 sintomi, valutati per presenza ed intensità, più 6 sintomi che interferiscono nella vita quotidiana. Tale scala non sembra essere specifica per la ricerca sulla tollerabilità di trattamenti antiemetici, né tantomeno di antipsicotici, in quanto prevede sintomi che con questi farmaci non hanno nulla a che fare (ad es., dolore, fatigue, disturbi del sonno, problemi di memoria, ecc.), mentre mancano quelli specifici e consolidati (singhiozzo, vampate di calore, mal di testa, diarrea, costipazione, ecc.).

In aggiunta, sono riportate le medie degli score per ciascun sintomo, considerando anche i pazienti che non ne hanno sofferto. In tal modo, poiché l'incidenza di ciascun sintomo di norma è bassa, i valori medi si appiattiscono e non possono che risultare praticamente uguali.

Infine ci si sarebbe atteso un maggior dettaglio su sonnolenza e sedazione spesso indotte dall'olanzapina, che avrebbero persino potuto indurre il paziente a non compilare la *diary card*, inducendo nel ricercatore una confusione tra omissione ed assenza di nausea e vomito. Può darsi che gli autori abbiano posto in essere un sistema di controlli sulla compilazione della *diary card*, per cui, su quest'ultimo punto, sospendiamo il giudizio. Però, non ci resta che concludere che la tollerabilità dei trattamenti non è stata studiata.

8. *Qualità di vita*

Una valutazione dell'impatto differenziale dei trattamenti, sulla vita quotidiana del paziente, sarebbe stata particolarmente utile perché si sta confrontando una terapia antiemetica standard con un farmaco antipsicotico. Infatti, potrebbe accadere che:

a. l'emesi non controllata dai due diversi tipi di farmaci potrebbe avere un impatto differente sulla vita del paziente (in tal caso si dovrebbe usare il FLIE, Functional Living Index – Emesis);
b. l'olanzapina potrebbe avere effetti collaterali che impattano maggiormente sulla vita del paziente (per testare questa ipotesi si potrebbe scegliere tra QLQ-C30 e FACT-G).

Conclusioni

Il sonno della ragione genera mostri. Pur essendo stato introdotto in un diverso contesto, l'aforisma ci sembra appropriato in quanto l'allontanamento della ricerca clinica dai canoni della ricerca scientifica è un fatto preoccupante che lascia intravvedere un futuro in cui i risultati della ricerca perderanno sempre più di credibilità, lasciando sempre più spazio al marketing dell'industria, con gravi conseguenze per la conoscenza e, quindi, per il paziente.

Quando la dimensione della discussione di uno studio supera il numero di pagine del lavoro pubblicato, c'è qualcosa che non va. La nostra attitudine mentale in difesa della buona qualità della ricerca clinica da sola non basta a giustificare tale osservazione. Quindi, accertata la scadente qualità del lavoro esaminato, proviamo a rispondere alle due domande iniziali, sperando che collimino con il giudizio del lettore. Cominciamo con la seconda.

A nostro giudizio, per quanto esposto, lo studio non può essere considerato ai fini della modificazione delle linee guida esistenti, anche perché costituirebbe un precedente troppo pericoloso. Non siamo, però, affatto certi che, malgrado le cri-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.135.192.215 Sat, 27 Jul 2024, 06:54:16

tiche sopra esposte, il nostro punto di vista prevalga.

La risposta alla prima domanda è più articolata: malgrado gli enormi difetti evidenziati, si tratta pur sempre di uno studio randomizzato i cui risultati hanno mostrato una impressionante maggiore efficacia di OPD, rispetto alla terapia antiemetica standard, nel controllo della nausea ritardata, cioè proprio sull'endpoint che oggi è considerato il più importante nella ricerca sugli antiemetici. D'altro canto, però, le sue limitazioni non consentono di considerare affidabili i risultati ottenuti.

In conclusione, l'olanzapina potrebbe avere un ruolo nella terapia antiemetica: si tratta di definirlo con una ricerca condotta in modo metodologicamente corretto. Ad esempio, visto che il suo ipotetico punto forte è il controllo della nausea ritardata, si potrebbe programmare uno studio doppio cieco, controllato. A tutti i pazienti verrebbe somministrata la terapia antiemetica standard (ad es., APD), e, in aggiunta, un braccio riceverebbe come profilassi della nausea ritardata olanzapina e l'altro placebo. Ma, per favore, cerchiamo di evitare analisi ad interim! •

Bibliografia

1. *De Angelis V, Ballatori E, Tonato M, et al. On the relationship between nausea and vomiting in patients undergoing chemotherapy. Support Care Cancer 1994; 2: 171-6.*
2. *Ballatori E, Roila F, Ruggeri B, et al. The impact of chemotherapy-induced nausea and vomiting on health-related quality of life. Support Care Cancer 2007; 15: 179-85.*
3. *Roila F, Boschetti E, Tonato M, et al. Predictive factors of delayed emesis in Cisplatin-treated patients and antiemetic activity and tolerability of Metoclopramide or Dexamethasone. Am J Clin Oncol (CCT) 1991; 14: 238-42.*
4. *Morrow GR, Ballatori E, Groshan S, et al. Statistical considerations in the design, conduct and analyses of antiemetic trials. An emerging consensus. Support Care Cancer 1998; 6: 261-5.*

Statistica per concetti

Endpoint composti

Si ha un endpoint composto quando più endpoint semplici vengono combinati in un'unica risposta.

Esempio 1: in cardiologia si considera fallimento di una profilassi anticoagulante o antiaggregante piastrinica il presentarsi di un evento ischemico maggiore, quale ad esempio, infarto del miocardio, ictus ischemico, claudicatio intermittens, angina pectoris. L'utilità nel considerare un unico endpoint sta nella possibilità di arruolare, in un clinical trial, un minor numero di pazienti, ovvero di attendere un minor tempo per accertare il fallimento di una terapia. Il razionale consiste nel considerare l'efficacia di una profilassi nella prevenzione di un qualunque evento ischemico grave di circolo arterioso su base trombotica. La giustificazione sta nel fatto che se considerassimo un solo evento (ad es., l'infarto del miocardio) trascureremmo gli altri eventi su base ischemica, ottenendo così un'immagine solo parziale dell'efficacia di un determinato trattamento.

Esempio 2: i QALY (Quality-Adjusted Life Years). Solo due sono gli endpoint di efficacia di una terapia: durata della sopravvivenza e qualità di vita. Tali due endpoint possono essere sintetizzati in uno solo aggiustando la sopravvivenza per qualcosa di attinente la qualità di vita, cioè assegnando a ciascun periodo di sopravvivenza un peso ottenuto considerando la qualità annessa a quelle determinate condizioni di salute. Tale sintesi può avvenire con diverse tecniche, di cui la più diffusa è quella basata sui QALY, in cui la sopravvivenza è aggiustata per la qualità di vita, misurata con appositi strumenti.

Ad esempio, poniamo uguale a 1 la qualità di vita di un anno trascorso in buone condizioni di salute, uguale a 0,5 la qualità di un anno trascorso in poltrona, uguale a 0,2 la qualità di un anno trascorso a letto. Un paziente che sopravvivesse 3 anni, di cui uno in buone condizioni, uno in poltrona, uno a letto sarebbe da considerare come se sopravvivesse 1 x 1 + 0,5 x 1 + 0,2 x 1 = 1,7 anni in condizioni di buona salute.

L'importanza dei QALY è dovuta non solo alla possibilità di valutare più compiutamente l'efficacia di una terapia, ma anche perché ormai è parte integrante dello strumento di costo-efficacia con cui l'autorità regolatoria di diversi paesi valuta la sostenibilità, per la spesa sanitaria, dell'adozione di un nuovo farmaco.