

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 ag-

giunta, 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, Groshen S, et al. *Statistical considerations in the design, conduct and analyses of antiemetic trials. An emerging consensus. Support Care Cancer* 1998; 6: 261-5.



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 $1 \times 1 + 0,5 \times 1 + 0,2 \times 1 = 1,7$ 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.

Considerare diverse risposte al trattamento è spesso necessario sia per finalità conoscitive, sia per la decisione clinica, in particolare, per la costruzione di scenari che saranno poi utilizzati per attuare la decisione clinica condivisa con il paziente. Gestire, però, una pluralità di risposte introduce elementi di notevole complessità a causa delle correlazioni esistenti tra gli endpoint semplici che, se da un lato consentono di acquisire nuove conoscenze sugli effetti del trattamento sulla patologia in oggetto, dall'altro costituiscono un ostacolo all'efficacia della comunicazione dei risultati. Quando si vuole privilegiare quest'ultimo aspetto, gli endpoint semplici vengono combinati in un unico endpoint composto.

Esempio 3: il beneficio clinico.

Quando l'effetto di un trattamento è valutato in relazione alla sua capacità di controllo dei sintomi, si può costruire un endpoint composto chiamato "beneficio clinico". Ad esempio, per un paziente, ottenere da un trattamento un miglioramento di oltre il 10% (cut-off), che duri per un certo periodo di tempo, in almeno 4 delle seguenti 5 risposte, senza un peggioramento della quinta, è considerato un beneficio clinico:

- riduzione del dolore
- diminuzione del consumo di analgesici
- aumento ponderale
- performance status (PS)
- miglioramento dell'appetito

Esempio 4: la risposta alla terapia antiemetica. Negli ultimi anni, sempre più spesso, l'efficacia dei trattamenti antiemetici è valutata attraverso endpoint composti, quali, ad esempio, la "Risposta completa" (Complete Response, CR): assenza di vomito e non uso del trattamento di salvataggio (evidentemente contro la nausea), o la "Protezione completa" (Complete Protection, CP): assenza di

vomito, non uso della terapia antiemetica di salvataggio, massima intensità di nausea inferiore a mm 25 in un analogo visivo lungo 100 mm.

Mentre nei primi due esempi l'uso di un endpoint composto appare ben supportato da validi motivi, negli ultimi due non può dirsi altrettanto. Per quanto concerne il "beneficio clinico", non sembrano esservi ragioni né di necessità, né di utilità clinica per il suo impiego. Infatti, in sede di presentazione dei risultati è comunque necessario mostrare gli effetti del trattamento sui singoli endpoint semplici e sarebbe anche molto utile studiare le correlazioni tra gli effetti. Ma è soprattutto la soggettività della scelta sia dei singoli endpoint sia del predeterminato cut-off (10%) a destare sospetti circa un suo uso a prevalenti fini di marketing.

Ad esempio, se è già noto che una chemioterapia A migliora l'appetito e riduce il dolore, proprietà che la chemioterapia B non ha, quasi certamente il beneficio clinico sarà più frequente nei pazienti trattati con A che in quelli che hanno ricevuto B. Sorge, però, il dubbio che, assumendo come endpoint principale il beneficio clinico, la chemioterapia B sia il comparator giusto: l'uso di un corticosteroide potrebbe dare migliori risultati, in quanto accresce l'appetito e controlla il dolore meglio di A. Il beneficio clinico è un endpoint surrogato più della qualità di vita che della sopravvivenza che andrebbe comunque valutata.

Inoltre, com'è evidente dall'esempio 3, alcuni endpoint richiedono una valutazione soggettiva o del medico (PS) o del paziente (intensità del dolore) che imporrebbero uno studio in doppio cieco, cosa che è abitualmente disattesa. Infine, sotto un profilo metodologico, possono esservi distorsioni da confondimento, dovute alla correlazione tra gli endpoint. Ad esempio, intensità del dolore e PS:

l'efficacia del trattamento sul dolore potrebbe essere l'unica causa del miglioramento delle condizioni generali del paziente; in tal caso, però, risulterebbero significativi entrambi gli effetti, ma quello sul PS potrebbe essere puramente illusorio. Da ultimo, quasi sempre non è definita la rilevanza clinica del miglioramento del beneficio clinico, in quanto esso non è stato mai validato, anche perché le variabili che lo compongono variano in relazione al contesto in cui viene utilizzato.

Nella ricerca sugli antiemetici, l'uso di un endpoint composto nasconde il ruolo reale del trattamento, impedendo di indagare su un terreno di notevole rilevanza clinica. Più precisamente, nel caso che l'endpoint principale sia la Risposta completa (CR) nei primi 5 giorni successivi alla somministrazione della chemioterapia, constatando che con il trattamento A si ottiene una CR significativamente superiore a quella ottenuta con B, non sappiamo se A sia più efficace di B nel prevenire il vomito, o la nausea, o entrambi, né è dato di conoscere se A controlla meglio di B nausea e/o vomito nella fase acuta o in quella ritardata o in entrambe (v. "Casi clinici"). Non solo tale conoscenza è clinicamente rilevante, perché ha immediate ripercussioni sulla pratica clinica, ma è utile anche ad orientare le future ricerche sugli antiemetici. Ad esempio, se il trattamento A si dimostrasse più utile di B nel prevenire il vomito, ma non la nausea, sarebbe opportuno somministrarlo in combinazione con un altro farmaco avente una già provata efficacia contro la nausea, come potrebbe essere l'olanzapina, se il suo valore nel prevenire la nausea ritardata fosse accertato con un trial metodologicamente corretto.

In conclusione, gli endpoint composti andrebbero evitati, a meno che non vi siano solide ragioni (come negli esempi 1 e 2) che ne giustificano la scelta.

Enzo Ballatori