

Gli end point surrogati

In alcuni articoli pubblicati recentemente sul *Bollettino di Informazione sui Farmaci* è stato usato il termine *end point surrogati*, distinguendoli dagli *end point veri*, che sono quelli veramente rilevanti per il paziente (ad es., guarigione di una malattia, prolungamento della sopravvivenza, miglioramento o prevenzione del deterioramento della qualità della vita).

Questo articolo è finalizzato a chiarire che cosa si intenda con il termine *end point surrogato*, perché gli *end point surrogati* vengono scelti in luogo degli *end point veri* nelle sperimentazioni cliniche, e come devono essere interpretati i risultati delle sperimentazioni in cui sono stati valutati gli effetti di un trattamento su *end point surrogati*.

Un ricercatore, quando si accinge a impostare il protocollo di una ricerca clinica, deve decidere a priori quali criteri intende adottare per stabilire se il trattamento sperimentale è efficace, in modo da offrire un vantaggio reale ai pazienti a cui verrà prescritto. Medici e pazienti si aspettano che un trattamento riduca la mortalità o altri eventi gravi e invalidanti (per esempio, l'incidenza di infarto miocardico, di ictus cerebrale, di un intervento chirurgico, di ulcera gastrica, di fratture ossee, o la necessità di iniziare la dialisi renale), ma dimostrare la riduzione di tali eventi richiede di dover seguire un gran numero di pazienti, per un lungo periodo di tempo, in attesa che si possa evidenziare una differente incidenza tra i pazienti trattati e quelli di controllo. Oltretutto bisogna affrontare il rischio che, dopo 5 anni e alcuni miliardi investiti nella ricerca, si dimostri che la sopravvivenza è del tutto sovrapponibile nei gruppi a confronto. E' allora molto più semplice e più rapido accontentarsi di dimostrare che un trattamento: riduce la colesterolemia e non necessariamente l'incidenza di infarto miocardico; la pressione arteriosa e non l'incidenza di ictus; lo spessore delle placche coronariche e non l'incidenza di interventi di *bypass* aortocoronarici; il tasso ematico della creatinina e non la necessità della dialisi; aumenta la densità ossea e fa diminuire il numero di fratture vertebrali e del collo del femore. Tutti questi obiettivi "minori" (la riduzione di colesterolemia, pressione arteriosa, spessore delle placche, creatininemia o l'aumento della densità ossea) sono appunto considerati *end point surrogati*, perché vengono utilizzati **al posto** degli *end point veri* (1-3).

Al medico, che deve decidere se utilizzare un certo farmaco, basta sapere che quel principio attivo agisce nel ridurre un *end point surrogato* o deve pretendere che il trattamento riduca la mortalità, l'incidenza di eventi gravi e migliori in modo sostanziale la qualità della vita del paziente a cui intende prescrivere?

E se fosse solo un surrogato?

A prima vista sembra ragionevole pensare che se l'ipercolesterolemia provoca l'infarto e la morte precoce (come dimostrato da numerosissime ricerche epidemiologiche), ridurre il tasso ematico di colesterolo **debba** ridurre l'incidenza di infarto e prolungare la sopravvivenza. Sembra ragionevole pensare che se la mortalità dopo infarto è maggiore in coloro che hanno all'*Holter* aritmie ventricolari non sostenute, ridurre la comparsa di tachicardie ventricolari **debba** ridurre il numero di morti improvvise. Sembra infine ragionevole pensare che se una bassa frazione di eiezione del ventricolo sinistro è il fattore principale che determina la morte, la stimolazione della capacità contrattile del miocardio **debba** migliorare la sopravvivenza. **In clinica non sempre ciò che è ragionevole è anche vero.** Questi tre esempi ci riportano infatti ai risultati di tre ricerche, in cui si era riscontrata (in modo inatteso sulla base delle conoscenze di fisiopatologia allora note) una maggiore mortalità nonostante si fosse ottenuta un'importante riduzione della colesterolemia con clofibrato (4), una riduzione quasi totale delle tachicardie ventricolari con flecainide (5) e un miglioramento della frazione di eiezione con milrinone (6). Se i medici avessero prescritto questi farmaci fidandosi della loro efficacia su *end point surrogati*, avrebbero indotto una serie di decessi di cui sarebbe stato impossibile individuare la causa. Prendiamo l'esempio della flecainide: dopo circa 10 mesi di trattamento è stata riscontrata una mortalità del 4,5% nei pazienti trattati con il farmaco e dell'1,2% in quelli trattati con placebo. La differenza di decessi è apparsa importante soltanto perché era stata rilevata nell'ambito di una ricerca clinica randomizzata e controllata; nessun medico né alcun centro cardiologico avrebbe infatti potuto accorgersi di una differenza del 3,3% tra pazienti trattati e non trattati.

Surrogati o sostituti?

Un *end point surrogato* può essere considerato un reale sostituto dell'*end point vero* solo se è in grado di predire in modo inequivocabile l'evento maggiore e se è possibile dimostrare che l'intervento sull'*end point surrogato* modifica sempre anche l'incidenza dell'evento. Sono state esemplificate quattro condizioni in cui un *end point surrogato* può non essere un affidabile sostituto dell'*end point vero* (7). Innanzi tutto quello che viene considerato un *end point sur-*

rogato è un fattore non coinvolto in modo diretto nel meccanismo patogenetico della malattia (nonostante la nota relazione tra leucocitosi e processo infettivo, non ha senso proporre un farmaco citotossico per trattare una polmonite). In secondo luogo, l'*end point surrogato* ha un ruolo patogenetico, ma il modificarlo non determina alcun cambiamento sull'evento finale, in quanto un altro meccanismo fisiopatologico è essenziale per lo sviluppo della malattia (l'ipertrigliceridemia ha un ruolo nel processo aterosclerotico, ma finora non è stato dimostrato che ridurre il tasso di trigliceridi riduca l'incidenza di infarto miocardico). In terzo luogo, l'intervento terapeutico agisce su un meccanismo fisiopatologico diverso da quello controllato dall'*end point surrogato*, che non viene modificato dal trattamento (inizialmente l'efficacia degli agenti antiretrovirali è stata dimostrata sull'aumento dei CD4). Infine, l'efficacia dell'intervento si riscontra per un'azione contemporanea sull'*end point surrogato* e sull'evento finale, dando l'illusione che modificando il primo si ottenga anche una riduzione del secondo. Spesso infatti il trattamento fornisce risultati non attesi, indotti da meccanismi di azione non conosciuti che sono indipendenti dal processo della malattia.

Nel campo dei trattamenti dello scompenso cardiaco si ritiene attualmente che non si possano utilizzare *end point surrogati* al posto della valutazione diretta degli effetti del farmaco sulla riduzione dei sintomi o della mortalità (8) e che nel campo dell'osteoporosi non ci si possa basare sull'aumento della densità ossea piuttosto che sulla riduzione dell'incidenza di fratture ossee (9).

Colpevoli o innocenti?

Con queste considerazioni non si intende demonizzare il ruolo degli *end point surrogati*, che è fondamentale nelle fasi iniziali dello sviluppo di una molecola, quando è indispensabile sapere se quel nuovo principio attivo è in grado di ridurre la pressione arteriosa, la colesterolemia, l'escrezione urinaria di proteine, o aumentare la densità ossea. Quando invece si passa alla fase della commercializzazione, siccome lo scopo dei clinici è quello di prolungare la vita dei pazienti e di farli stare meglio e non certo di portare nei limiti della norma alcuni valori ematochimici o alcuni parametri di laboratorio, bisogna essere sicuri, prima di prescrivere un farmaco, che il singolo principio attivo abbia dimostrato una reale efficacia su *end point veri*.

Alcuni autori distinguono gli *end point surrogati* (una variabile biochimica come l'ipercolesterolemia o patofisiologica come l'ipertensione arteriosa, o una variabile morfologica come l'ipertrofia ventricolare sinistra) dagli *end point intermedi*, come la frequenza di angina pectoris, i sintomi da iperglicemia, la tolleranza allo sforzo (10). Questi ultimi non sono esattamente *end point veri*, ma il loro miglioramento rappre-

senta comunque un traguardo importante nella storia naturale di una malattia e un risultato apprezzabile per i pazienti.

Considerazioni conclusive

Sulla base delle considerazioni che riguardano il ruolo degli *end point surrogati* l'FDA (l'agenzia americana incaricata di fornire l'approvazione all'immissione in commercio dei farmaci) rifiuta di approvare un farmaco se manca la dimostrazione di un beneficio clinico prodotto dall'effetto su un *end point surrogato* (11). La CUF ha recentemente deciso di non concedere ad alcuni ACE-inibitori l'indicazione della nefroprotezione, in quanto nelle ricerche con quei farmaci era stata dimostrata una riduzione del tasso di escrezione di albumina e non la riduzione dell'incidenza di dialisi. Non ha concesso ad alcuni bifosfonati l'indicazione nella prevenzione dell'osteoporosi in corso di trattamento con glucocorticoidi, in quanto nelle ricerche era stato dimostrato soltanto un aumento della densità ossea in alcuni distretti e non una riduzione delle fratture. Inoltre, la CUF ha deciso di non concedere ad alcune statine l'indicazione di utilizzo per aumentare il tasso di colesterolo HDL in quanto, pur sapendo che elevati valori di HDL sono correlati a un minor rischio cardiovascolare, non ci sono prove che l'aumento artificiale di quella frazione lipidica riduca l'incidenza di infarto miocardico.

Bibliografia

1. Herson J. The use of surrogate end points in clinical trials. *Stat Med* 1989;**8**:403-4.
2. Psaty BM et al. Surrogate end points, health outcomes, and the drug-approval process for the treatment of risk factors for cardiovascular disease. *JAMA* 1999;**282**:786-90.
3. Sobel BE, Furberg CD. Surrogate, semantics and sensible politic policy. *Circulation* 1997;**95**:1661-3.
4. Oliver MF et al. WHO cooperative trial on primary prevention of ischemic heart disease using clofibrate to lower serum cholesterol: mortality follow-up. *Lancet* 1980;**2**:379-82.
5. The Cardiac Arrhythmias Suppression Trial (CAST) investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomised trial of arrhythmias suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989;**321**:406-12.
6. Packer M et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1991;**325**:1468-75.
7. Fleming TR, DeMets DL. Surrogate end points in clinical trials: are we being misled? *Ann Intern Med* 1996;**125**:605-13.
8. Lipicky RJ, Packer M. Role of surrogate end points in the evaluation of drugs for heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993;**22**(suppl A):179A-84A.
9. Bucher HC et al. Users' Guide to medical literature. XIX Applying clinical trial results. A: How to use an article measuring the effect of an intervention on surrogate end points. *JAMA* 1999;**282**:771-8.
10. Temple R. Are surrogate markers adequate to assess cardiovascular disease drugs? *JAMA* 1999;**282**:790-5.
11. Food and Drug Administration Modernization Act § 112,1997.