

L'irresistibile leggerezza della ricerca clinica sugli antiemetici

Enzo Ballatori
Statistico medico,
Spinetoli

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

Riassunto

Due recenti studi sulla persistenza degli effetti di un nuovo farmaco antiemetico, netupitant + palonosetron, in successivi cicli di chemioterapia sono stati sintetizzati nelle schede 1 e 2, e la metodologia adottata è stata discussa sottolineando che la sua eccessiva semplificazione, se da un lato giova a veicolare più direttamente un messaggio, dall'altro può condurre a risultati poco attendibili e, comunque, non è utile alla comprensione scientifica dei meccanismi dell'emesi indotta dalla chemioterapia, e quindi alla pratica clinica.

Parole chiave. Antiemetici, endpoint di efficacia, cicli multipli di chemioterapia, distorsione da selezione.

Summary

The irresistible lightness of the clinical research on antiemetics

Two recent studies on the persistence of a new antiemetic drug, netupitant + palonosetron, in subsequent chemotherapy cycles have been synthesized in the "Scheda 1" and in the "Scheda 2", and the used methodology has been discussed highlighting that the over-simplification can be useful to communicate more directly a message, but it is useless for the scientific understanding of the mechanisms of chemotherapy-induced nausea and vomiting, and, therefore, for the daily clinical practice.

Key words. Antiemetic research, efficacy endpoints, multiple cycles of chemotherapy, selection bias.

Caratteristiche comuni ai due studi

Entrambi i lavori presentati nelle schede si riferiscono ad un nuovo farmaco, il NEPA, ottenuto combinando in un'unica compressa due principi attivi, un antagonista dei recettori NK-1 (Netupitant) e un antagonista dei recettori 5-HT₃ (Palonosetron), da assumere in un'unica somministrazione ad ogni ciclo, il che è un evidente vantaggio rispetto alla terapia antiemetica raccomandata dalle attuali linee guida. Caratteristiche comuni di entrambi gli studi sono:

- lo stesso disegno: randomizzati, in doppio cieco;
- adottano gli stessi due endpoint di efficacia: risposta completa (CR: no vomito, no rescue) e presenza di nausea moderata o severa (VAS < 25 mm);
- ad ogni ciclo, considerano tutti i pazienti valutabili per

quel ciclo, indipendentemente da ciò che è loro accaduto nei cicli precedenti.

1. Gli endpoint di efficacia

CR è un endpoint composto, in quanto il "no rescue" si riferisce ovviamente alla nausea. Come già altre volte rilevato in questa rubrica, la scelta di CR è inadeguata perché combina un dato di realtà (no vomito) con un dato che invece dipende dall'esigenza, per il paziente che soffre di nausea, di chiedere una terapia di salvataggio e dalla possibilità di riceverla (non sempre un paziente che soffre di nausea di una certa severità chiede un rescue; se lo richiede, non sempre è disponibile un medico che lo prescriba tempestivamente). L'altro endpoint (VAS < 25 mm, assenza di nausea moderata o severa) si riferisce alla severità della nausea, quando è provato che l'impatto della nausea sulla qualità di vita del paziente dipende soprattutto dalla sua durata e solo secondariamente dalla sua severità¹. Nello studio riportato nella scheda 2, gli autori sostengono di aver valutato la durata del vomito, mentre sarebbe stata da valutare quella della nausea (la durata del vomito ha un'ottima proxy nel numero di episodi di vomito).

2. Indipendenza delle osservazioni

In entrambi gli studi i dati relativi ai diversi cicli sono stati trattati come indipendenti, mentre non lo sono affatto perché si riferiscono agli stessi pazienti.

Per quanto riguarda nausea e vomito ad un certo ciclo, già da tempo è dimostrato che il più importante fattore prognostico è ciò che è accaduto nel ciclo (o nei cicli) precedenti. Infatti, per un paziente, la probabilità di vomitare (di avere nausea) ad un certo ciclo dipende soprattutto dal fatto che abbia vomitato (avuto nausea) nel ciclo precedente. Più precisamente, distinguendo tra emesi (nausea o vomito) acuta (quella che interviene nelle prime 24 ore dalla somministrazione della chemioterapia) e ritardata (quella che si manifesta dal secondo al quinto giorno), si riuscì a provare che la probabilità di soffrire di vomito/nausea acuto/a ad un certo ciclo dipende soprattutto dalla presenza di vomito/nausea nella fase ritardata e di vomito/nausea nella fase acuta nel ciclo precedente; così, la probabilità di avere vomito/nausea nella fase ritardata dipende quasi esclusivamente dall'aver sofferto di vomito/nausea acuto/a nello stesso ciclo e di aver avuto vomito/nausea ritardato/a nel ciclo precedente².

Analogamente per gli eventi avversi, si può ragionevolmente pensare che se, ad un certo ciclo, un paziente ha avuto un effetto collaterale, C, dovuto ad una determinata terapia, nei successivi cicli, quando riceve la stessa terapia, la proba-

bilità di avere C sia più alta di quella relativa ai pazienti che non hanno sofferto di C in precedenza.

In conclusione, trattare i dati, sia di efficacia che di tollerabilità, nei cicli di chemioterapia successivi al primo come fossero indipendenti da quanto è accaduto in passato è un modo ingenuo di operare che, denotando inappropriatelyzza nella scelta degli strumenti statistici, apre una discussione sull'affidabilità dei risultati ottenuti.

È un vero peccato, soprattutto per la pratica clinica, che i risultati scientifici della ricerca sugli antiemetici, così faticosamente acquisiti, siano stati sacrificati ad una semplificazione che, se giova al marketing, evitando all'oncologo di pensare a fenomeni complessi, non è affatto funzionale alla conoscenza dei meccanismi dell'emesi.

3. Bias da selezione

La maggiore difficoltà nel condurre studi nei cicli di chemioterapia successivi al primo è la progressiva riduzione del numero di pazienti valutabili. A complicare le cose interviene anche il fatto che un paziente che sia stato sottoposto, ad esempio, al secondo ciclo salta il terzo e ridiventa valutabile al quarto. Riteniamo che questo fenomeno non sia molto frequente, ma è sempre opportuno darne una misura dell'entità. In nessuno dei due lavori considerati è stato fornito questo dato.

Inoltre, la riduzione non è lineare nel tempo, ma si accentua al passare dei cicli.

La progressiva riduzione dei pazienti da un ciclo all'altro

non può certo essere attribuito al caso, ma è verosimile che dipenda soprattutto dalla tollerabilità e dall'efficacia dei trattamenti ricevuti. Ad esempio, un paziente che ha avuto un'emesi severa al primo ciclo può uscire dallo studio, perché reputa inefficace il trattamento antiemetico che dovrebbe continuare ad assumere nei successivi cicli di chemioterapia. Poiché il fenomeno dell'emesi dipende anche da una personale predisposizione a soffrirne (per molteplici fattori psicofisici), il risultato è che saranno valutabili nei cicli successivi soprattutto coloro che sono più resistenti all'emesi, e ciò è tanto più accentuato quanto più alto è il numero d'ordine del ciclo. Naturalmente vi sono anche altre ragioni per tale dropout, come inefficacia e/o effetti collaterali dei trattamenti antiemetici, o motivi connessi agli effetti indesiderati della chemioterapia che, comunque, contribuiscono a selezionare il gruppo di pazienti valutabili nei cicli successivi (un paziente che soffre molto per gli effetti collaterali della chemioterapia ha delle caratteristiche diverse da quello che, invece, la tollera benissimo e tali diversità potrebbero anche essere connessi alla predisposizione all'emesi).

Il fenomeno della progressiva riduzione dei pazienti nei successivi cicli di chemioterapia potrebbe essere inquadrato come distorsione da selezione (*selection bias*) che è una delle principali ragioni di inaffidabilità dei risultati di uno studio epidemiologico. Si osservi che non è necessario che la selezione sia molto accentuata per avere ripercussioni pesanti.

Di ciclo in ciclo dovrebbero essere confrontati, tra i gruppi, almeno le caratteristiche note che facilitano od ostacolano

SCHEDA 1

Aapro M, Karthaus M, Schwartzberg L, et al. Multiple cycle CINV control and safety of NEPA, a capsule containing netupitant and palonosetron administered once per cycle of moderately emetogenic chemotherapy (MEC). J Support Care Cancer 2014; 22 (suppl. 1): 5108.

NEPA è una combinazione a dose fissa di un nuovo antagonista dei recettori NK-1, NEtupitant, e di un 5-HT3 antagonista, PALonosetron, somministrato oralmente (una capsula per ciclo). Scopo dello studio è valutare il mantenimento di efficacia e sicurezza in successivi cicli di chemioterapia.

Si tratta di uno studio randomizzato, doppio cieco, di confronto tra NEPA e palonosetron (PALO) in pazienti

sottoposti per la prima volta ad una chemioterapia contenente antraciline, e programmati a riceverne per più cicli. Tutti i pazienti ricevettero desametasone per os solo al giorno 1 (quello della chemioterapia).

Come endpoint di efficacia furono considerati la risposta completa (no vomito, no rescue) e protezione dalla nausea moderata o severa (no nausea o nausea lieve, ossia inferiore a 25 sui 100 mm di un

analogo visivo lineare, VAS) nei giorni 1-5.

Risultati. Furono arruolati 1286 pazienti osservati per un totale di 5969 cicli di chemioterapia il 76% dei quali fu sottoposto ad almeno 4 cicli.

L'incidenza di eventi avversi fu trovata simile nei due gruppi, mentre i risultati di efficacia furono tutti significativamente superiori nel gruppo NEPA. •

Ciclo; N=NEPA/PALO	Risposta completa		No nausea M/S	
	NEPA	PALO	NEPA	PALO
Ciclo 1; N=724/725	74%	67%	75%	69%
Ciclo 2; N=635/651	80%	67%	77%	72%
Ciclo 3; N=596/606	84%	70%	78%	73%
Ciclo 4; N=551/560	84%	75%	80%	75%

SCHEDA 2

Gralla RJ, Bosnjak SM, Hontsa A, et al. A phase III study evaluating the safety and efficacy of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting over repeated cycles of chemotherapy. *Ann Oncol* 2014; 25: 1333-9.

Nei pochi trial che valutano l'efficacia di terapie antiemetiche in successivi cicli di chemioterapia, il numero di pazienti valutabili diminuisce rapidamente dal primo ciclo in poi. Pertanto, la persistenza di efficacia osservata può essere sì un fatto reale, ma può anche ricondursi all'effetto dei drop out dovuti o alla mancanza di controllo dell'emesi o all'insorgenza di effetti collaterali. Scopi del presente studio (multinazionale, multicentrico, randomizzato, doppio cieco, double dummy) registrativo di fase III sono indagare sulla sicurezza e descrivere l'efficacia di NEPA, una combinazione di un nuovo antagonista dei recettori NK-1 (netupitant) e di un clinicamente superiore antagonista dei recettori 5-HT₃ (palonosetron, PALO), in pazienti trattati con chemioterapia moderatamente (MEC) o altamente (HEC) emetogena in successivi cicli di chemioterapia.

Metodi. Una volta stratificati per sesso ed emetogenicità della chemioterapia (HEC, MEC), i pazienti furono randomizzati in rapporto 3:1 a ricevere:

- NEPA per os + Desametasone (DEX)
- Aprepitant (APR, 125 mg al giorno 1 + 80 + 80 mg nei giorni 2 e 3) + PALO (0,50 mg il giorno 1) + DEX.

DEX fu somministrato per os, open label, a tutti i pazienti in dosi

relate all'emetogenicità della chemioterapia (chemioterapia altamente emetogena, HEC: 12 mg il giorno 1 e 8 mg i giorni 2-4; chemioterapia moderatamente emetogena, MEC: 12 mg il giorno 1). Non ci fu un limite prespecificato al numero dei cicli di chemioterapia cui il paziente sarebbe dovuto essere assoggettato.

L'efficacia fu valutata mediante una *diary card* che il paziente doveva compilare dal giorno 1 al giorno 6, annotandovi il numero e la durata degli episodi di vomito e l'intensità della nausea riportandola su un analogo visivo (VAS) lungo 100 mm. Furono considerati due endpoint di efficacia: la risposta completa (CR: no vomito, no rescue) e protezione dalla nausea moderata o severa (VAS < 25 mm) nella fase acuta (0-24 ore), ritardata (25-120 ore) e complessivamente (0-120 ore) dalla somministrazione della chemioterapia.

Scopo principale dello studio fu caratterizzare il profilo di tossicità di NEPA per la durata di 6 cicli di chemioterapia. La dimensione dello studio fu stabilita ipotizzando che arruolando al primo ciclo 300 pazienti, più di 100 sarebbero stati osservati in ciascuno dei cicli successivi. Inoltre, se un evento avverso non fosse stato osservato in 100 pazienti trattati con NEPA, si sarebbe potuta escludere una sua incidenza $\geq 3\%$ con probabilità del 95%.

Per gli eventi avversi solo statistiche descrittive, e non formali test statistici di confronto tra i due gruppi, furono eseguite. Per la valutazione di efficacia, furono calcolate le proporzioni di pazienti con CR e quelle di pazienti protetti da nausea moderata o severa con i relativi intervalli di confidenza al 95%.

Risultati. Furono randomizzati 413 pazienti e ne furono valutati 412, per un totale di 1961 cicli (1446 nel braccio NEPA e 515 in quello di controllo). Il 98% dei pazienti completò il ciclo 1, il 75% i primi 4 cicli e il 40% sei cicli. Il 75,7% dei pazienti fu trattato con MEC e il 24,3% con HEC. Le caratteristiche dei pazienti furono ben bilanciate tra i due gruppi.

L'incidenza complessiva e per tipo degli eventi avversi (EA) fu comparabile tra i due gruppi. Inoltre, l'incidenza degli EA fu indipendente dall'emetogenicità della chemioterapia e dal sesso. La maggior parte degli eventi avversi riconducibili al trattamento fu di lieve o moderata intensità e solo poco più di 1/4 di essi furono classificati come severi nei due bracci. Non fu osservata alcuna indicazione di un trend crescente dell'incidenza degli EA al trascorrere dei cicli.

Considerando l'intero periodo (0-120 ore dalla chemioterapia), la proporzione di risposte complete (CR) si mantenne alta nei 6 cicli di chemioterapia e simile nei due bracci dall'81 (ciclo 1) al 92% (ciclo 5) con NEPA, dal 76 (ciclo 1) all'88% (ciclo 4) nel gruppo di controllo. Anche la percentuale di pazienti protetti dalla nausea severa fu alta e simile tra i due gruppi: dall'84 al 92% con NEPA, dall'81 all'87% con il trattamento alternativo. Nel braccio trattato con NEPA, la percentuale di CR fu simile nei pazienti trattati con HEC (79-91%) e con MEC (80-93%); invece, nel braccio di controllo, l'incidenza di CR fu un po' inferiore tra i pazienti che ricevettero una chemioterapia HEC (58-86%) rispetto a quelli trattati con MEC (82-89%). •

l'insorgenza dell'emesi; per quanto esposto sopra, ad esempio, sarebbe importante confrontare tra i due bracci l'incidenza dell'emesi acuta e ritardata nei cicli precedenti. Se si trova che nel braccio A, rispetto a B, sono stati più spesso eliminati pazienti che avevano sofferto di emesi, nelle comparazioni successive il braccio A (quello trattato con la terapia meno efficace) risulta avvantaggiato perché i soggetti più predisposti all'emesi in A si sono molto ridotti di numero rispetto a B. Fu l'Italian Group for Antiemetic Research (IGAR) che per primo provò la presenza del bias da selezione in successivi cicli di chemioterapia^{2,3}.

In sintesi, la distorsione da selezione, nei limiti del possibile, andrebbe controllata, cosa di cui non vi è traccia nei due lavori.

Esaminiamo, ora, le specificità dei due studi, ad iniziare da quello riportato nella scheda 1, presentato all'ultimo congresso del MASCC sotto forma di abstract.

Anzitutto, si tratta di uno studio non etico. Infatti, entrambi i bracci non furono trattati con la terapia raccomandata dalle più recenti linee-guida, che prevedono la somministrazione di desametasone anche nei giorni 2 e 3. Inoltre, i pazienti del braccio di controllo sono stati privati del miglior trattamento disponibile, contenente, oltre al desametasone e ad un antagonista dei recettori 5-HT₃ (5-HT₃ r.a.), anche un antagonista dei recettori NK-1 (NK-1 r.a.). Infine, è uno studio metodologicamente non corretto perché il gruppo di controllo riceve una profilassi antiemetica sub-ottimale.

In secondo luogo, è uno studio di scarsa utilità perché è ben noto che l'aggiunta, alla combinazione di desametasone + 5-HT₃ r.a., di un NK-1 r.a. ne accresce l'efficacia. Fin dal primo ciclo si può osservare un 7% in più di risposte complete nel gruppo sperimentale e, per l'effetto di trascinarsi cui abbiamo sopra accennato, questo vantaggio si ripercuote nei cicli successivi. Nel quarto ed ultimo ciclo considerato accade che la differenza di efficacia fra i trattamenti osservata nei cicli 2 e 3 si attenua. Probabilmente è l'effetto del bias da selezione che, come si è visto, premia il trattamento peggiore (quello non contenente l'NK-1 r.a.).

In terzo luogo, aver considerato come endpoint primario la risposta completa nei giorni 1-5 non consente di valutare se la persistenza dei risultati sia riferibile alla fase acuta o a quella ritardata. Auspichiamo che nel lavoro che sarà pubblicato venga colmata questa lacuna.

Infine, nei dati presentati c'è qualcosa che non quadra: si parla di 1286 pazienti arruolati, di cui il 76% ha completato almeno 4 cicli. Inaspettatamente, al primo ciclo, la somma dei pazienti trattati in entrambi i bracci è 1449, cioè sono cresciuti di ben 163 unità!

Da quanto esposto si evince che nei congressi internazionali il sistema di referaggio è alquanto carente.

Malgrado soffra di tutti gli inconvenienti esaminati nelle "Caratteristiche comuni", lo studio riportato nella scheda 2 è assai più accurato del primo. In esso è esplicitamente detto che scopo principale è la definizione del profilo di sicurezza del nuovo farmaco. In genere tale obiettivo viene raggiunto

con un classico studio di fase 2, ed è pienamente apprezzabile che gli autori abbiano invece scelto un disegno basato sulla randomizzazione non solo perché così si offre una valutazione comparativa, ma anche ai fini di future metanalisi. Coerentemente con l'obiettivo principale, la dimensione del campione è stata calcolata rendendo minima la probabilità di non osservare un evento avverso che abbia una probabilità di presentarsi di almeno il 3%. Tale scelta, però, inibisce l'uso di test statistici comparativi per la prova di efficacia differenziale tra i due trattamenti. Infatti, gli autori, correttamente, non li eseguono; però descrivono ugualmente le differenze come fossero dati di popolazione, giungendo perfino a condurre un'analisi per sottogruppi quando confrontano le differenze riscontrate nei due bracci tra i pazienti che ricevono una chemioterapia moderatamente emetogena e quelli trattati con chemioterapia altamente emetogena.

Discussione e conclusioni

Le linee guida di trattamento antiemetico sono riferite sia alla fase acuta che a quella ritardata, perché tale distinzione si basa su conoscenze fisiopatologiche consolidate, come ad esempio quelle ottenute con modelli animali (soprattutto il furetto) in cui l'emesi ritardata non si manifestava⁴. Considerare una risposta composta (giorni 1-5) significa dunque essere nell'impossibilità di capire se la maggior efficacia di un nuovo trattamento si estrinseca nella fase acuta o in quella ritardata o in entrambe. Nello studio sintetizzato nella scheda 2, in verità, si considera, oltre la CR nei giorni 1-5, anche la CR in fase acuta e in fase ritardata, ma, non essendo l'efficacia un endpoint primario, i confronti non furono eseguiti formalmente.

Ad un certo ciclo, la dipendenza dei risultati di efficacia da ciò che è accaduto nei cicli precedenti, provata da circa un ventennio, non può essere ignorata; pertanto si può concludere che le analisi statistiche adottate, che considerano i dati rilevati nei successivi cicli come indipendenti, sono inappropriate. Anziché tentare di comprendere fenomeni complessi, si cerca una iper-semplificazione che, se è funzionale al marketing in quanto veicola immediatamente il messaggio da trasmettere, non consente di accumulare conoscenze scientifiche, essenziali per una pratica clinica sempre più appropriata.

Concludiamo con una riflessione. Da tempo c'è la consapevolezza della scarsa efficacia dei 5-HT₃ r.a. nella fase ritardata. Così sembra essere anche per gli NK-1 r.a.; infatti, di recente abbiamo provato con uno studio dal disegno ineccepibile, che, nella fase ritardata, aprepitant ha praticamente la stessa efficacia della metoclopramide⁵. Per spiegare tali fenomeni, si potrebbe avanzare la seguente ipotesi: una volta che, con la prima somministrazione, entrambi questi recettori dell'emesi siano stati "saturati", nel massimo modo possibile per un dato paziente, la somministrazione di dosi aggiuntive nei successivi giorni ottiene solo modesti risultati. Se questa ipotesi fosse vera, potrebbe spiegare la simile efficacia di NEPA rispetto alla terapia raccomandata dalle linee guida. Sotto tale assunzione, l'aggiunta di un corticosteroide o di antagonisti di altri recettori coinvolti nella trasduzione dei segnali dell'emesi (come la metoclopramide) potrebbe migliorarne l'efficacia. •

Bibliografia

1. 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.
2. The Italian Group for Antiemetic Research. Cisplatin-induced delayed emesis: pattern and prognostic factors during three subsequent cycles. *Ann Oncol* 1994; 5: 585-9.
3. The Italian Group for Antiemetic Research. Persistence of efficacy of three antiemetic regimens and prognostic factors in patient undergoing moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2417-26.
4. Andrews PLR. The mechanism of emesis induced by chemotherapy and radiotherapy. In: Tonato M, ed. *Antiemetics in the supportive care of cancer patients*. ESO Monographs. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 1996: 3-24.
5. Roila F, Ruggeri B, Ballatori E, et al. Aprepitant versus dexamethasone for preventing chemotherapy-induced delayed emesis in patients with breast cancer: a randomized double-blind study. *J Clin Oncol* 2014; 32: 101-6.