

# Pulmonary Perspectives

## Outcome della terapia della BPCO

### **Limitarsi agli end point dei trial clinici (come il FEV<sub>1</sub>) risulta probabilmente poco utile per molti pazienti**

Fra le molte sfide che affronta un medico che esercita la medicina respiratoria nel momento in cui questi cerca di interpretare ed applicare la letteratura dei trial clinici, due possono essere particolarmente sgradevoli: primo, come prendere i dati raccolti su dozzine, se non centinaia, di pazienti ed applicarli nella gestione del singolo paziente (cioè lo studio si adatta a questo paziente?), e secondo, come comunicare al paziente i benefici che ragionevolmente ci si aspetterebbe aggiungendo un nuovo farmaco al piano terapeutico, cioè, l'outcome è significativo per questo paziente?

La domanda se lo studio si adatta al paziente può essere particolarmente delicata in una malattia come la BPCO. Per dimostrare risultati significativi su variabili di outcome come il FEV<sub>1</sub>, i ricercatori clinici solitamente arruolano una popolazione relativamente omogenea di partecipanti con l'obiettivo di rendere minima l'eterogeneità clinica o fisiologica che diluisce un effetto terapeutico. Tuttavia, i trial che escludono pazienti con BPCO che manifestano una risposta ai broncodilatatori, per esem-

pio, non potranno di conseguenza fornire dati che si applicano bene a questa sottopopolazione importante di pazienti con BPCO.

Un altro problema legato al precedente sorge quando un trial clinico divide i pazienti in gruppi esclusivamente utilizzando biomarker, come lo sputo indotto, per caratterizzare l'infiammazione delle vie aeree, allo scopo di predire con più accuratezza quale paziente risponda a quale terapia e perché. Questa abitudine, comune nei trial clinici accademici, è come una spada a doppio taglio: può fornire i dati necessari per avanzare verso la personalizzazione della terapia, ma per fare ciò potrebbe richiedere dati disponibili solo in centri di riferimento di terzo livello. Quando la maggioranza di pazienti con malattie prevalenti

come la BPCO sono curati in luoghi di assistenza primaria, la mancanza di "trasferibilità" ad un ambiente di lavoro molto impegnato diventa problematica.

Viene lasciato a noi clinici scoprire come i dati di un determinato studio si adattino meglio al singolo paziente. Per questo motivo, dobbiamo adottare una

specie di approccio empirico longitudinale al trattamento, provandone uno, osservando se ha funzionato, e quindi modificando l'approccio non sulla base dei dati dei trial clinici randomizzati, placebo-controllati, a bracci paralleli, ma sui dati dei trial clinici "n su 1" osservati nel singolo paziente a cui stiamo cercando di ottimizzare la terapia.

**L'INTERPRETAZIONE  
DEI RISULTATI DI MORTALITÀ  
DELLO STUDIO TORCH RESTANO  
OGGETTO DI GIUDIZIO DA PARTE  
DEL CLINICO, CHE DEVE  
CONCENTRARSÌ SUGLI OUTCOME  
PIÙ RILEVANTI NEL  
SINGOLO PAZIENTE**

**Dr. Gene L. Colice, FCCP**  
*Editor, Pulmonary Perspectives*

Ancora, la seconda domanda di particolare importanza per i pazienti è: “L’outcome è significativo per questo paziente?”. Le autorità regolamentatorie di solito chiedono alle industrie farmaceutiche di disegnare i trial su outcome quantitativi come il FEV<sub>1</sub>, la cui performance nei trial clinici si pensa essere relativamente ben conosciuta e la cui variazione rifletta effetti importanti sui processi fisiopatologici di fondo, come l’infiammazione delle vie aeree o la broncocostrizione.

Tuttavia, limitarsi soltanto al FEV<sub>1</sub> può essere poco utile per molti pazienti: in primo luogo, la maggior parte dei pazienti non accusa sintomi finché il FEV<sub>1</sub> non si riduce sostanzialmente, forse a livelli inferiori al 50% del predetto; e, in secondo luogo, il FEV<sub>1</sub> non è il pensiero principale di un paziente fortemente limitato da una patologia come la BPCO – quello che è importante per questo paziente è sentirsi meglio, essere capace di partecipare pienamente alla vita ed avere la speranza che una determinata terapia migliorerà la qualità della sua vita. Sebbene il miglioramento della funzionalità respiratoria possa in alcuni pazienti determinare questi risultati, nella letteratura dei trial clinici vi è chiaramente una dissociazione tra miglioramento della funzionalità respiratoria e miglioramento di altri outcome clinici significativi.

La letteratura che studia l’effetto dei corticosteroidi inalatori (ICS) nella BPCO è un esempio di questo dilemma. Le linee guida internazionali raccomandano per il trattamento della BPCO, in pazienti con un FEV<sub>1</sub> < 50% del predetto che manifestano riacutizzazioni almeno una volta l’anno, l’aggiunta di un ICS ai broncodilatatori inalatori. Un insieme di dati primari provenienti da grandi trial placebo-controllati, che hanno valutato la variazione del FEV<sub>1</sub> in risposta ai ICS per 12 mesi o più come outcome primario, suggerisce che questi farmaci hanno un minimo impatto sull’andamento del declino della funzionalità respiratoria nella BPCO sul lungo periodo, risultati che sono stati rimarcati in diverse analisi post hoc e altre metanalisi.

Tuttavia, molti degli stessi studi “negativi” hanno riferito di effetti benefici dei ICS su outcome centrati sul paziente, come la fre-

quenza delle riacutizzazioni, i sintomi, la qualità della vita, e le altre misure dello stato di salute. Questi outcome sono indiscutibilmente più significativi nel singolo paziente rispetto al FEV<sub>1</sub> per se, ed il fatto che gli ICS migliorino molti di questi outcome è stato utile per giustificare il loro impiego su larga scala nella BPCO. Tuttavia, questi risultati si riferiscono a variabili di outcome secondari che spesso hanno dimostrato miglioramenti ampi relativamente ma piccoli in valore assoluto, lasciando l’incertezza su quanto beneficio possa avvertire il paziente, così come con che rapidità possa osservarsi tale beneficio.

Il trial TORCH (Toward a Revolution in COPD Health: Verso una Rivoluzione nella Salute della BPCO) recentemente pubblicato (N Engl J Med 2007; 356:775) probabilmente sposterà nuovamente l’interesse dei trial clinici della BPCO sugli outcome clinicamente rilevanti. Questo importante studio, che ha coinvolto 6000 pazienti con BPCO, ha verificato se la mortalità (un outcome facilmente definibile ed incontrovertibile, tanto che sia i pazienti che i medici sono concordi nel ritenere significativo) si ridurrebbe rispetto al placebo se trattato con un’associazione di ICS e beta-agonisti long-acting per via inalatoria per 3 anni. Un problema importante per i medici statunitensi è che uno dei farmaci della terapia (placebo; fluticasone, 500 mcg due volte al giorno; salmeterolo, 50 mcg due volte al giorno; o l’associazione di fluticasone 500 mcg e salmeterolo 50 mcg due volte al giorno) è stato dosato al di sopra del livello attualmente approvato per la BPCO (fluticasone 250 mcg due volte al giorno).

I ricercatori hanno utilizzato una definizione di BPCO abbastanza ampia, arruolando soggetti fra i 40 e gli 80 anni di età con una storia di 10 pack-year di fumo di sigaretta, limitazione al flusso aereo come indicato da un rapporto FEV<sub>1</sub>/FVC di < 0,7 ed un FEV<sub>1</sub> percentuale del predetto < 60%, con una risposta ai broncodilatatori < 10%. Il follow-up è stato virtualmente completato con lo stato in vita ottenuto in tutti tranne uno dei partecipanti allo studio. Una commissione indipendente per gli end-point clinici ha attribuito la causa di morte a ciascun caso.

TORCH ha dimostrato un hazard ratio di mortalità per il braccio della terapia di associazione vs placebo di 0,825, con un intervallo di confidenza al 95% di 0,681-1,002 ( $p = 0,052$ ). Il ridotto hazard ratio di mortalità indica un beneficio. Tuttavia, il valore  $p$  di 0,052 supera la soglia di significatività statistica di 0,05 comunemente impiegata. A complicare la questione è quanto ha dichiarato pubblicamente la FDA: per l'approvazione di un farmaco per un end-point come la mortalità, basandosi sui risultati di un singolo studio, ci si sarebbe aspettato un beneficio sulla mortalità molto più robusto statisticamente (forse un valore  $p < 0,01$ ). D'altronde, vi è stato un chiaro effetto benefico di una più alta dose dell'associazione ICS/beta-agonista inalatorio long-acting sul miglioramento dello stato di salute e della frequenza di riacutizzazioni, outcome importanti che sono anche probabilmente percepiti come un beneficio da parte dei pazienti.

TORCH ci lascia con l'incertezza della performance come end-point della mortalità nei trial clinici della BPCO. Da una parte, è difficile cambiare il criterio comunemente accettato del rigetto dell'ipotesi nulla, semplicemente perché il valore  $p$  è "vicino" a 0,05. Dall'altra, l'end point in oggetto è la mortalità, che ci augureremo molto di modificare in una malattia come la BPCO. Inoltre, il meccanismo biologicamente plausibile per cui la terapia di associazione con ICS ed un beta-agonista inalatorio long-acting possa realmente influenzare la mortalità è poco chiaro. Finché non ne sapremo di più sui fattori che presiedono alla mortalità nella BPCO ed i meccanismi per cui le varie terapie possano alterare questi fattori, l'interpretazione dei risultati del TORCH sulla mortalità e la loro applicazione rimarrà oggetto di giudizio da parte del clinico, che deve concentrarsi sugli outcome più rilevanti nel singolo paziente.

*Dr. E. Rand Sutherland, MPH, FCCP  
National Jewish Medical and Research Center  
Denver, CO*

## Editor's insight

*Il Dr. Sutherland solleva questioni provocatorie e clinicamente rilevanti. Il clinico come dovrebbe utilizzare i risultati dello studio TORCH per trattare i pazienti con BPCO? Una questione difficile è bilanciare ragionevolmente i problemi di sicurezza riscontrati con le dosi di fluticasone utilizzate in questo studio (500 mcg due volte al giorno) rispetto sia all'efficacia ottenuta sia al profilo di sicurezza della dose di fluticasone (250 mcg due volte al giorno) attualmente approvata negli Stati Uniti per il trattamento della BPCO. Nello studio TORCH sono stati osservati effetti collaterali clinicamente importanti del trattamento con fluticasone (ad es. aumento dell'incidenza di polmonite, candidosi orofaringea, e disfonia ed evidenza dell'effetto sistemico attraverso la soppressione della produzione di cortisolo). Senza un braccio di confronto di trattamento con una più bassa dose di fluticasone, è difficile sapere se il beneficio ottenuto con una più alta dose possa essere bilanciato dai possibili rischi. Un altro problema importante è comprendere perché l'associazione tra ICS e beta-agonisti long-acting inalatori ridurrebbe la mortalità nella BPCO. Lavori preliminari hanno suggerito che l'effetto anti-infiammatorio del fluticasone possa limitare "un processo infiammatorio sistemico che si verifica nella BPCO". Questa ipotesi non sembra probabile, data l'osservazione che il braccio di trattamento con fluticasone ha avuto un maggior numero di morti rispetto al braccio con placebo. Comprendere più pienamente i meccanismi biologici della mortalità nella BPCO è, come il Dr. Sutherland saggiamente prevede, il prossimo passo critico.*

*Deputy Editor*

*PNEUMORAMA offre ai suoi lettori  
Pulmonary Perspectives tratto dal numero  
di giugno 2007 di CHEST Physicians,  
pubblicazione mensile dell'American  
College of Chest Physicians.  
Traduzione a cura di Stefano Picciolo*