

# **Guida alla lettura critica dei mega-trials: lo studio IDEAL**

A cura di  
**Calogero Cammà**  
*Cattedra e Unità Operativa di Gastroenterologia,  
Università degli Studi di Palermo*





---

# **Guida alla lettura critica dei mega-trials: lo studio IDEAL**

A cura di

**Calogero Cammà**

*Cattedra e Unità Operativa di Gastroenterologia, Università degli Studi di Palermo*

## **Indice**

Abstract .....	3
Introduzione.....	4
Rilevanza clinica e significatività statistica dei <i>trials</i> .....	4
Trasferibilità delle evidenze dai <i>trials</i> alla pratica clinica .....	5
Dose del farmaco: programmata <i>versus</i> effettivamente ricevuta .....	5
Valutazione preliminare dello studio IDEAL .....	6
Lettura critica dei risultati dello studio IDEAL .....	7
Conclusioni .....	11
Bibliografia .....	12

## **Guida alla lettura critica dei mega-trials: lo studio IDEAL**

Anno XIII N. 11, luglio 2010

ISSN 1974-6679

ISBN 978 88 7556 567 1

### **Comitato Editoriale**

Stephanie Blick

Laura Brogelli

Giuliana Gerardo

Luisa Granziero

Claudio Oliveri

Filippo Polcaro

### **Redazione**

Rosy Bajetti

### **Produzione**

Atlanta Biondi

Loredana Biscardi

Silvia Minora

Rita Sgreccia



**inScience Communications™**

a Wolters Kluwer business

### **Wolters Kluwer Health**

Via B. Lanino, 5  
20144 Milano

Via R. Gigante, 20  
00143 Roma

© 2010 Wolters Kluwer Health Italy Ltd

Therapy Perspectives. Registrazione del Tribunale di Milano n. 128 del 10 marzo 1997

Direttore responsabile: Giulio Zuanetti

Finito di stampare nel mese di luglio 2010 da GECA S.p.A. (Cesano Boscone – MI)

Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte dell'Editore. L'Editore è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata della quale non si sia riusciti a ottenere l'autorizzazione alla riproduzione.

Nota dell'Editore: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà ritenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto fornito dalle Case Produttrici.

L'eventuale uso dei nomi commerciali ha soltanto lo scopo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo.

*Si ringrazia Schering Plough S.p.A. per il contributo bibliografico fornito.*

SHPCZZ9616

## Abstract

*I risultati di un trial, anche se metodologicamente rigoroso e accuratamente condotto, devono essere valutati criticamente inserendoli nel contesto di tutte le altre evidenze disponibili. Nel confronto tra due farmaci è pertanto indispensabile prendere in considerazione non soltanto i trials direttamente comparativi, ma anche le evidenze indirette provenienti da trials non direttamente comparativi. Come atteso, il mega-trial IDEAL, condotto su una popolazione di pazienti americani con infezione da HCV di genotipo 1, prevalentemente 1a, conferma pienamente la sovrapponibilità della percentuale di risposta virologica sostenuta tra i due differenti interferoni peghilati (peginterferone alfa-2a versus peginterferone alfa-2b), già evidenziata nei numerosi trials non direttamente comparativi precedentemente pubblicati. Non del tutto prevedibile è invece risultata la sovrapponibilità della risposta virologica sostenuta tra i due bracci di trattamento con peginterferone alfa-2b (dose standard versus dose bassa). Nell'ambito di un quadro di sostanziale equivalenza nel profilo di tollerabilità tra i due interferoni peghilati riportata nei trials precedentemente pubblicati, lo studio IDEAL conferma i risultati già riportati dallo studio italiano MIST, evidenziando una significativa maggiore comparsa di neutropenia nei pazienti trattati con peginterferone alfa-2a rispetto a quelli trattati con peginterferone alfa-2b. La sostanziale equivalenza nel profilo di efficacia e tollerabilità tra i due interferoni peghilati pone le basi per future valutazioni farmacoeconomiche finalizzate alla comparazione dei due farmaci in termini di rapporto costo-efficacia. Tali valutazioni potranno essere rilevanti nel definire le migliori strategie di trattamento con i nuovi farmaci ad azione antivirale diretta che saranno prossimamente introdotti nella pratica clinica.*

*The results of a clinical trial, even if methodologically rigorous and carefully conducted, should be critically evaluated using the results produced in the context of previous published evidence. Therefore when comparing two drugs is essential to consider not only the head-to-head comparative trials but also the indirect evidence from trials that do not directly compare the drugs. As widely expected, the mega-trial IDEAL conducted in a population of genotype 1 (in most cases 1a) infected American patients, fully confirms the quite identical sustained virologic response (SVR) rate between the two different pegylated interferons (peginterferon alpha-2a versus peginterferon alpha-2b) already highlighted in many previous published trials that do not directly compare the two drugs. By contrast, not entirely expected is instead the result of the similar SVR rate observed between the standard and the low dose of peginterferon alpha-2b. Within a scenario of substantial equivalence in the safety profile between the two pegylated interferons reported in previously published trials, the IDEAL confirms the results already reported by the Italian MIST study, showing a significantly higher occurrence of neutropenia in patients treated with peginterferon alpha-2a compared to those treated with peginterferon alpha-2b. The substantial equivalence in efficacy and tolerability between the two pegylated interferons claims the development of future pharmaco-economic models aimed to compare the cost/effectiveness ratio of the two drugs. These evaluations may be relevant in determining the best treatment strategies with the novel, directly acting antiviral agents that will be introduced into clinical practice.*

## Introduzione

Il *trial* randomizzato controllato (*randomized controlled trial*, RCT) rappresenta oggi lo strumento più accurato per la valutazione comparativa dell'efficacia di un nuovo farmaco o di un nuovo intervento terapeutico.

Poiché attualmente nella gerarchia delle prove di efficacia (evidenze) i *trials* vengono classificati al livello più elevato, gli organismi regolatori richiedono, per la registrazione dei nuovi farmaci, che le prove di efficacia provengano da studi randomizzati.

Negli ultimi dieci anni, la terapia dell'epatite cronica C con gli interferoni peghilati e ribavirina è stata caratterizzata da un incremento rilevante del numero di *trials*, come documentato anche dal significativo aumento del numero di metanalisi e revisioni sistematiche pubblicate.

Purtroppo, l'aumento della quantità degli RCT prodotti non è sempre seguito da un equivalente incremento della qualità metodologica degli studi pubblicati.

L'incremento quantitativo, ma non qualitativo, dei *trials* pubblicati ha prodotto il fenomeno dell'"information overload", che, generando risultati non definitivi, differenti e talvolta anche conflittuali, ha impedito l'implementazione di linee guida rigorosamente basate su solide evidenze.

La pubblicazione di *trials* con standard metodologici assai differenti per disegno, conduzione, tecniche di analisi e interpretazione dei risultati rende necessaria una valutazione metodologica critica e consapevole dei risultati pubblicati.

Sebbene allo stato attuale siano ampiamente disponibili strumenti per la valutazione metodologica formale dei *trials* randomizzati controllati come il *Consort Statements*<sup>[1]</sup>, è opportuno sintetizzare alcuni elementi che possono essere rilevanti nel valutare i punti di forza e di debolezza di un *trial* randomizzato controllato, al di là di valutazioni metodologiche formali o di complesse considerazioni statistiche. Risulta infatti evidente che la qualità scientifica di un *trial* non è sempre correlata all'*impact factor* della rivista in cui lo studio è pubblicato<sup>[2]</sup>.

## Rilevanza clinica e significatività statistica dei *trials*

Un RCT deve essere disegnato per rispondere a un quesito clinicamente rilevante. La rilevanza clinica dei risultati di un RCT deve essere giudicata sulla base dell'effettivo impatto che lo studio può avere nel modificare la pratica clinica reale.

Un punto critico nella valutazione della reale utilità clinica di un *trial* è rappresentato dalla modalità di trattamento del gruppo di controllo. Il trattamento sperimentale deve infatti sempre essere confrontato con l'attuale "standard of care". In altri termini, i pazienti inclusi nell'RCT devono ricevere il miglior trattamento disponibile. In presenza di trattamenti di documentata efficacia non è eticamente accettabile, né clinicamente giustificabile, che i pazienti reclutati ricevano un trattamento con placebo o siano trattati con dosaggi di farmaco giudicati subottimali. La scelta di trattamenti non ottimali per il gruppo di controllo può infatti portare alla sovrastima dell'efficacia del trattamento sperimentale.

È fondamentale che il nuovo farmaco o la nuova scheda terapeutica apportino un effettivo miglioramento rispetto allo standard di cura attuale. Un RCT non può pertanto essere disegnato e condotto soltanto per facilitare la registrazione di un nuovo farmaco, senza che questo abbia un valore aggiunto in termini di efficacia, tollerabilità o rapporto costo-beneficio rispetto allo standard di cura. L'attuale legislazione europea sulle sperimentazioni cliniche richiede che per la registrazione di un nuovo farmaco siano prodotte soltanto prove di efficacia e sicurezza, mentre non obbliga a una comparazione diretta con altri farmaci eventualmente disponibili con la stessa indicazione. L'organismo regolatore non impone, quindi, che il nuovo farmaco abbia un valore aggiunto rispetto ai farmaci "concorrenti"<sup>[3]</sup>.

Gli ultimi anni dell'era dei *trials* clinici sono stati fortemente caratterizzati da studi multicentrici di ampie dimensioni campionarie, i cosiddetti *mega-trials*, condotti in molti ambiti clinici, compreso quello della terapia delle epatiti virali. Sono stati pertanto disegnati e condotti studi sempre più numerosi in termini di numero di centri e pazienti reclutati, finalizzati a dimostrare la significatività

statistica di differenze sempre più piccole e sempre meno rilevanti nella pratica quotidiana. Dimostrare che il farmaco A ha una differenza di efficacia statisticamente significativa rispetto al farmaco B significa soltanto che la differenza osservata non è dovuta al caso, ma nulla ci dice sull'entità e sulla rilevanza di quella differenza. In altre parole, con i *trials* di ampie dimensioni si possono dimostrare come altamente significative differenze quantitative assai modeste.

## Trasferibilità delle evidenze dai *trials* alla pratica clinica

I *trials* clinici multicentrici condotti reclutando pazienti da un elevato numero di centri clinici differenti, anche geograficamente assai lontani, possono generare risultati poco riproducibili nella pratica clinica. Considerando la notevole eterogeneità e variabilità delle caratteristiche epidemiologiche, etniche, genetiche e cliniche dei pazienti reclutati nei *trials* sul trattamento dell'epatite cronica C, non sorprende come i risultati osservati possano essere scarsamente trasferibili nella pratica clinica reale, nonostante il rigore scientifico del disegno e nella conduzione dei *trials* stessi. Negli studi di terapia dell'epatite cronica C esiste pertanto una notevole discrepanza tra *efficacy* ed *effectiveness*.

L'efficacia sperimentale attesa (*efficacy*) è la capacità di un trattamento di modificare in senso positivo la storia naturale di una malattia, dimostrata durante uno studio sperimentale, con casistiche selezionate e condizioni organizzative migliori di quelle della pratica quotidiana.

L'efficacia nella pratica (*effectiveness*) è il beneficio che un trattamento manifesta durante la sua applicazione nelle condizioni di routine, con casistiche poco selezionate e di solito con minore controllo dell'adesione e peggiori condizioni organizzative di quelle proprie di uno studio sperimentale.

La scarsa trasferibilità dei risultati dagli RCT alla pratica reale, conosciuta anche come bassa validità esterna di uno studio clinico, può diventare rilevante quando ciascuno dei numerosi centri che partecipano allo studio clinico recluta un modesto

numero di pazienti o anche quando il numero di pazienti reclutati è molto differente nei diversi centri partecipanti. Negli studi multicentrici è pertanto necessario valutare, con le opportune tecniche statistiche, la variabilità dei risultati, cioè l'eterogeneità, tra i diversi centri.

Una descrizione accurata e completa delle modalità di reclutamento e inclusione dei pazienti di un *trial* rappresenta un requisito fondamentale per valutare la validità esterna di uno studio clinico. Dovrebbero pertanto essere sempre riportate dettagliatamente le informazioni sulla fase di screening dei pazienti da reclutare, sul numero e sulle caratteristiche cliniche dei pazienti idonei rispetto ai pazienti effettivamente inclusi.

## Dose del farmaco: programmata versus effettivamente ricevuta

Un altro aspetto rilevante in merito alle differenze di risultati osservate fra i *trials* e la pratica clinica può essere rappresentato dalla schedula di trattamento valutata.

Nel caso dei trattamenti dell'epatite C in pazienti che presentano problemi di tollerabilità ai farmaci e aderenza al trattamento, è importante un'accurata e precisa raccolta di dati sulle differenze osservate nello studio clinico fra la schedula di trattamento inizialmente pianificata (*dose intended*) e le dosi di farmaco effettivamente ricevute da ogni singolo paziente (*dose received*).

Quando sono presenti differenze significative tra la *dose intended* e la *dose received*, esistono reali problemi di trasferibilità della schedula di trattamento pianificata nello studio clinico e la sua successiva applicazione nella pratica clinica quotidiana. Molto spesso, nei report degli studi clinici di trattamento dell'epatite C mancano accurate e standardizzate misure di tollerabilità, di compliance e aderenza alla terapia. La semplice descrizione del numero e del tipo di effetti collaterali osservati non è infatti sufficiente, come non è sufficiente riportare soltanto il numero di pazienti che hanno sospeso il trattamento o il numero di pazienti nei quali è stato necessario ridurre la dose del farmaco inizialmente pianificata.

## Valutazione preliminare dello studio IDEAL

### Obiettivo dello studio e razionale

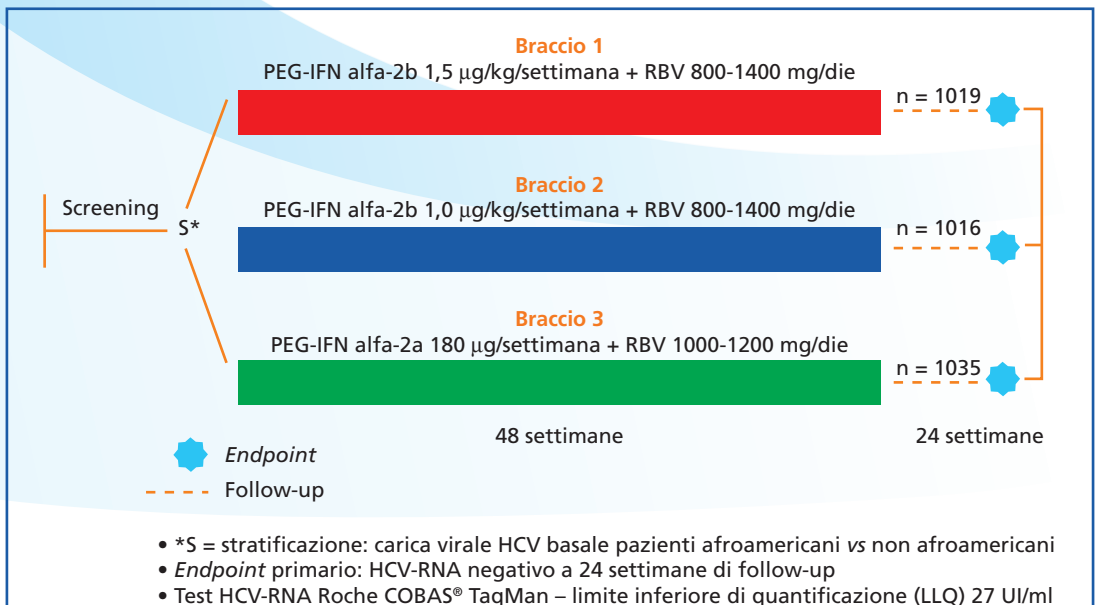
Lo studio IDEAL (*Individualized Dosing Efficacy vs. flat dosing to Assess optimal pegylated interferon therapy*)<sup>[4]</sup> è un *mega-trial* randomizzato condotto in 118 centri statunitensi che ha arruolato 3070 pazienti con epatite cronica C di genotipo 1 mai trattati in precedenza. Lo studio IDEAL rappresenta attualmente il *trial*/controllato di maggiori dimensioni condotto in pazienti con epatite cronica C. Nello studio vengono confrontati tre diversi regimi terapeutici: peginterferone (PEG-IFN) alfa-2b 1,5 µg/kg/settimana più ribavirina (RBV) 800-1400 mg/die secondo il peso corporeo; PEG-IFN alfa-2b 1,0 µg/kg/settimana più RBV 800-1400 mg/die secondo il peso corporeo; PEG-IFN alfa-2a 180 µg/settimana più RBV 1000-1200 mg/die (Figura 1).

Lo scopo dello studio non è confrontare direttamente l'efficacia dei due PEG-IFN (alfa-2b e alfa-

2a). Tale confronto, infatti, sarebbe oggi inutile e poco rilevante sul piano clinico, poiché sia negli studi registrativi sia nei *trials* successivamente pubblicati, l'efficacia terapeutica osservata tra i due farmaci è stata sostanzialmente sovrapponibile. Le modeste differenze di efficacia osservate talvolta a favore di PEG-IFN alfa-2a e talvolta a favore di PEG-IFN alfa-2b possono essere infatti riconducibili a una molteplicità di fattori<sup>[5]</sup> e certamente non possono essere interpretate come evidenze di superiorità di un farmaco sull'altro. Anche nei due *trials* italiani<sup>[6,7]</sup> nei quali questo confronto diretto è stato fatto, molteplici fattori confondenti possono aver influenzato il risultato osservato, non ultima la mancanza di un disegno in doppio cieco.

Come è noto, i due tipi di PEG-IFN hanno differenze strutturali, farmacocinetiche e farmacodinamiche, che fanno sì che PEG-IFN alfa-2a sia somministrato a dose fissa in tutti i pazienti, mentre PEG-IFN alfa-2b sia somministrato secondo il peso corporeo<sup>[8-10]</sup>.

Le domande alle quali il disegno dello studio IDEAL vuole rispondere sono le seguenti:



**FIGURA 1.** Disegno dello studio IDEAL. PEG-IFN, peginterferone; RBV, ribavirina (elaborata graficamente da<sup>[4]</sup>).



- esistono differenze in termini di efficacia e tollerabilità fra il regime terapeutico con PEG-IFN alfa-2b individualizzato sul peso corporeo e il regime terapeutico con PEG-IFN alfa-2a somministrato a dose fissa?
- nell'ambito del regime terapeutico con PEG-IFN alfa-2b esistono differenze in termini di efficacia e tollerabilità fra la dose di 1,5 µg/kg e la dose di 1,0 µg/kg? Questa seconda comparazione è stata effettuata in doppio cieco?
- è possibile ottimizzare la dose di RBV con regimi individualizzati sul peso corporeo del paziente (PEG-IFN alfa-2b e RBV 800-1400 mg/die) mantenendo la stessa efficacia terapeutica del regime che utilizza dosi di RBV relativamente fisse (PEG-IFN alfa-2a e RBV 1000-1200 mg/die)?

Sul piano del disegno, della definizione dell'*endpoint* primario, delle modalità di randomizzazione, della conduzione e dell'analisi dei dati, lo studio IDEAL risponde pienamente ai criteri di qualità metodologica richiesti dal *Consort Statements*<sup>[1]</sup>.

In particolare, rispetto ai due *trials* italiani che confrontano direttamente i due tipi di PEG-IFN<sup>[6,7]</sup>, occorre sottolineare le seguenti differenze:

- lo studio IDEAL ha un protocollo registrato preventivamente (ClinicalTrials.gov number, NCT00081770), che invece manca negli altri due *trials*<sup>[6,7]</sup>;
- lo studio IDEAL è disegnato e condotto soltanto su pazienti con infezione da HCV di genotipo 1, mentre gli altri due *trials*<sup>[6,7]</sup> sono condotti su tutti i quattro differenti genotipi. Il disegno dei due studi risulta pertanto anacronistico: è infatti poco razionale disegnare e condurre uno studio cumulando i quattro differenti genotipi. Tutti i risultati ottenuti da analisi che cumulano i diversi genotipi hanno una scarsa applicabilità e rilevanza clinica;
- nello studio MIST<sup>[6]</sup> manca una definizione chiara e rigorosa su quale sia l'*endpoint* principale;
- diversamente dallo studio IDEAL, nei due *trials*<sup>[6,7]</sup> non risulta chiaro se le procedure di randomizzazione siano state gestite dagli stes-

si ricercatori del centro in cui è stato condotto lo studio o se invece, più correttamente, le procedure di randomizzazione siano state gestite esternamente al centro;

- nello studio IDEAL, a differenza degli altri due studi, la randomizzazione è stata effettuata stratificando i pazienti in base alla carica virale (livelli HCV-RNA) pretrattamento.

## Letture critiche dei risultati dello studio IDEAL

### Popolazione inclusa nello studio

La popolazione inclusa nello studio IDEAL è una popolazione eterogenea per quanto riguarda l'etnia, essendo costituita per due terzi da soggetti di etnia bianca e per un terzo da soggetti afroamericani, ispanici e asiatici. Lo studio IDEAL include una coorte mediamente in sovrappeso, come atteso in una popolazione americana, rappresentata da pazienti difficili da trattare, tutti con infezione da HCV di genotipo 1, con prevalenza del genotipo 1a, ad alta carica virale.

Un limite rilevante dello studio è rappresentato dalla mancanza di dati relativa all'indice di massa corporea (*body mass index*, BMI) e allo stato di insulino-resistenza valutato con test HOMA.

### Interpretazione dei risultati

Come atteso, sulla base dei risultati di 40 *trials* riguardanti la terapia con PEG-IFN alfa-2a o PEG-IFN alfa-2b nei pazienti con infezione da HCV di genotipo 1 precedentemente pubblicati, la risposta virologica sostenuta (*sustained virologic response*, SVR) è risultata pari a circa il 40%, assolutamente sovrapponibile fra il braccio trattato con PEG-IFN alfa-2a e quello trattato con PEG-IFN alfa-2b. Al contrario, non del tutto prevedibile è risultata la sovrapponibilità della SVR fra i due bracci di trattamento con PEG-IFN alfa-2b (dose standard *versus* dose bassa).

Sebbene una SVR del 40% fosse già stata riportata in un *trial* multicentrico italiano indipen-

dente pubblicato nel 2004 in pazienti con infezione da HCV di genotipo 1 trattati con PEG-IFN alfa-2b (1,0 µg/kg) e RBV, tale studio presenta come limite l'assenza di un'analisi dei risultati separata per genotipo 1b rispetto a genotipo 1a<sup>[11]</sup>.

È interessante sottolineare come nella sezione "discussione" dello studio IDEAL<sup>[4]</sup> sia riportata una correlazione tra sesso femminile e dose (standard o bassa) di PEG-IFN alfa-2b somministrata. In altre parole, le pazienti di sesso femminile avrebbero una SVR significativamente più elevata se trattate con la dose standard di 1,5 µg/kg di PEG-IFN alfa-2b rispetto alla dose bassa di 1,0 µg/kg. Tale significativa variazione di efficacia (percentuale di SVR) non sarebbe stata invece osservata tra le due differenti dosi di PEG-IFN alfa-2b nei maschi. La stessa variazione di effetto, sebbene questa volta non raggiungendo la significatività statistica, sarebbe stata osservata per i soggetti afroamericani.

Interessante notare la bassa percentuale di SVR nei pazienti afroamericani, oscillante tra il 16% e il 26%. Alla luce delle nuove evidenze sul ruolo del polimorfismo dell'interleuchina 28 nella risposta alla terapia con interferone, sarebbe molto interessante conoscere la distribuzione di questi polimorfismi rispetto alle differenze razziali nei pazienti inclusi nello studio IDEAL.

Particolarmente interessanti appaiono, inoltre, i risultati di efficacia valutati nelle differenti classi di peso corporeo (Tabella 1).

Nelle due classi di peso 65-75 kg e 85-105 kg relative ai due gruppi trattati con i due differenti PEG-IFN con la stessa dose di RBV (1000 mg/die

nella classe 65-75 kg e 1200 mg/die nella classe 85-105 kg), le percentuali di SVR sono risultate sovrapponibili. Allo stesso modo, percentuali di SVR sovrapponibili tra i due diversi PEG-IFN sono state osservate nella classe di peso 40-65 kg, nonostante la più bassa dose di RBV somministrata nel gruppo trattato con PEG-IFN alfa-2b (800 mg/die) rispetto a quella somministrata nel gruppo trattato con PEG-IFN alfa-2a (1000 mg/die). Nella classe di peso 105-125 kg, con la più alta dose di RBV (1400 mg/die) somministrata nel gruppo trattato con PEG-IFN alfa-2b rispetto alla dose di 1200 mg/die del gruppo trattato con PEG-IFN alfa-2a non si è evidenziato un significativo aumento della percentuale di SVR.

Risulta invece significativamente più bassa la percentuale di SVR nella classe di peso 75-85 kg per entrambi i gruppi trattati con PEG-IFN alfa-2b che ricevono una dose di RBV di 1000 mg/die rispetto al gruppo trattato con PEG-IFN alfa-2a che riceve una dose di RBV di 1200 mg/die.

Globalmente i pazienti trattati con PEG-IFN alfa-2a hanno ricevuto una dose di RBV significativamente superiore rispetto a quelli trattati con PEG-IFN alfa-2b. In particolare, il 56% dei pazienti trattati con PEG-IFN alfa-2a ha ricevuto una dose di RBV ≥ 13 mg/kg/die rispetto al 29% di quelli trattati con PEG-IFN alfa-2b. Nonostante una dose più bassa di RBV effettivamente ricevuta, i pazienti trattati con PEG-IFN alfa-2b hanno raggiunto la stessa SVR di quelli trattati con PEG-IFN alfa-2a.

Nel 30% dei pazienti dello studio IDEAL è stato necessario ridurre la dose di RBV per la comparsa di effetti collaterali. In questi pazienti, la percentuale di

**Tabella 1.** Risposta virologica sostenuta (SVR) in base alle differenti classi di peso corporeo dei pazienti dello studio IDEAL (elaborata graficamente da<sup>[4]</sup>)

Peso corporeo	PEG-IFN alfa-2a		PEG-IFN alfa-2b (1,5 µg/kg/sett)		PEG-IFN alfa-2b (1,0 µg/kg/sett)
	Ribavirina	SVR	Ribavirina	SVR	SVR
40-65 kg	1000 mg	43% (69/160)	800 mg	46% (65/142)	37% (52/140)
> 65-75 kg	1000 mg	41% (72/175)	1000 mg	37% (55/150)	40% (66/165)
> 75-85 kg	1200 mg	46% (123/270)	1000 mg	36%(99/272)	37% (93/250)
> 85-105 kg	1200 mg	36% (117/322)	1200 mg	41 (142/348)	37% (140/383)
> 105-125 kg	1200 mg	39% (42/108)	1400 mg	42% (45/107)	45% (35/78)

SVR osservata è stata intorno al 50%, senza differenze tra i due diversi PEG-IFN. Al contrario, è interessante notare come, indipendentemente dal tipo di PEG-IFN somministrato, il riscontro di anemia con valori di emoglobina (Hb) <10 g/dl sia risultato un fattore predittivo di SVR. Pertanto, i valori di Hb possono essere considerati un accurato marcatore surrogato del raggiungimento di una dose ottimale di RBV che consente di massimizzare la probabilità di SVR.

## Predittori di risposta

L'analisi multivariata dei predittori indipendenti di SVR ha identificato predittori ampiamente attesi e noti in letteratura, quali l'etnia caucasica, la bassa carica virale HCV (RNA basale  $\leq 600.000$  UI), l'assenza di steatosi e di fibrosi grave (score Metavir: F0, F1, F2). Anche la normalità dei valori di glucosio pretrattamento è un dato perfettamente in linea con le evidenze della letteratura sul ruolo delle alterazioni metaboliche, e in particolare dell'insulino-resistenza, come co-fattore di risposta alla terapia. Un limite dello studio è comunque rappresentato dalla mancanza del dato relativo all'insulino-resistenza e ai valori di HOMA<sup>[12]</sup>.

Di difficile interpretazione, anche se precedentemente già riportati in letteratura, sono invece il significato e la plausibilità biologica di elevati livelli di alanina aminotransferasi (ALT) pretrattamento come predittore di SVR. È infatti possibile che i livelli di ALT siano un marcatore surrogato di un diverso profilo di attività immunologica/citochinica, forse dipendente dal polimorfismo dell'interleuchina 28 (**Tabella 2**).

Sul piano metodologico, un limite di tale analisi multivariata è rappresentato dall'assenza di un

esplicito elenco delle variabili incluse nel modello finale. In particolare, non è chiaro se il peso corporeo, la dose di RBV effettivamente assunta dal paziente e l'insorgenza di anemia siano variabili incluse nel modello multivariato.

Per quanto riguarda la risposta virologica rapida (*rapid virologic response*, RVR) valutata come HCV-RNA negativo alla settimana 4 di trattamento, globalmente il 10,6% dei pazienti lo ha negativizzato. Dei 327 pazienti con risposta virologica rapida, l'84,7% ha ottenuto una SVR. La risposta virologica rapida rappresenta, pertanto, un importante predittore di SVR per entrambi i tipi di PEG-IFN.

È molto interessante notare come la percentuale di SVR nel gruppo dei pazienti con una RVR sia risultata significativamente maggiore nel braccio in trattamento con PEG-IFN alfa-2b a dose standard rispetto a quella osservata nel braccio trattato con PEG-IFN alfa-2a ( $p = 0,0037$ ). Lo stesso dato è replicabile per la risposta precoce (*early virologic response*, EVR) valutata come HCV-RNA negativo alla settimana 12 di trattamento ( $p = 0,017$ ) (**Figura 2**).

In un futuro scenario clinico di trattamento in triplice terapia con gli inibitori delle proteasi, la valutazione della RVR rappresenterà certamente un importante strumento di ottimizzazione della terapia. In questo contesto, la strategia di "lead-in", che prevede di trattare tutti i pazienti in duplice terapia, valutare a 4 settimane la risposta rapida e aggiungere l'inibitore delle proteasi soltanto nei pazienti senza risposta rapida, rappresenta un approccio molto interessante. In questo contesto, la maggiore predittività di SVR della risposta rapida osservata nei pazienti trattati con PEG-IFN alfa-2b rispetto a quelli trattati con PEG-IFN alfa-2a potrebbe rappresentare un vantaggio clinico.

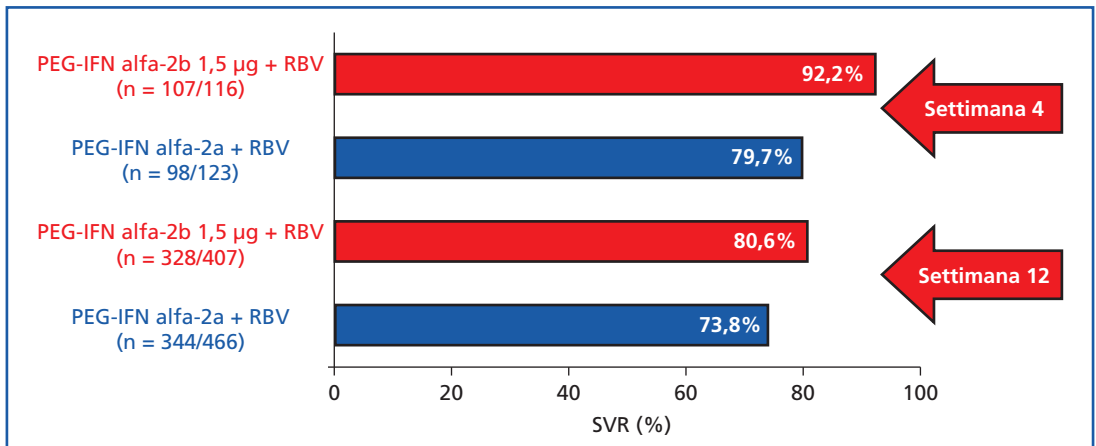
## Tollerabilità

Come già evidenziato da numerosi *trials* pubblicati, il profilo di tollerabilità dei due diversi PEG-IFN è ampiamente sovrapponibile.

Tuttavia, per quanto riguarda gli eventi avversi di natura ematologica (neutropenia e anemia), PEG-IFN alfa-2b ha evidenziato un profilo di tollerabilità significativamente migliore rispetto a PEG-IFN alfa-2a.

**Tabella 2.** Fattori basali predittivi della risposta virologica sostenuta (SVR) [regressione logistica multivariata]

- Etnia caucasica (non afroamericani)
- Metavir F0, F1, F2
- HCV-RNA basale  $\leq 600.000$  UI
- Livelli di glucosio normali a digiuno
- Elevati livelli di ALT
- Assenza di steatosi



**FIGURA 2.** Risposta virologica sostenuta (%) in base ad HCV-RNA non rilevabile alle settimane 4 e 12. PEG-IFN, peginterferone; RBV, ribavirina; SVR, risposta virologica sostenuta (elaborata graficamente da<sup>[4]</sup>).

In accordo con quanto già osservato nello studio MIST<sup>[6]</sup>, le percentuali di neutropenia sia moderata sia severa sono risultate significativamente più elevate nei pazienti trattati con PEG-IFN alfa-2a rispetto a quelli trattati con PEG-IFN alfa-2b.

Anche la percentuale di pazienti che hanno sviluppato anemia durante il trattamento è risultata significativamente più elevata nel gruppo trattato con PEG-IFN alfa-2a rispetto al gruppo trattato con PEG-IFN alfa-2b a bassa dose.

Il differente profilo di tollerabilità osservato fra i due tipi di PEG-IFN per quanto riguarda anemia e neutropenia potrebbe avere ricadute cliniche rilevanti con:

- maggiore necessità di monitoraggio e quindi follow-up clinico più complesso nei pazienti trattati con PEG-IFN alfa-2a;
- maggiore necessità nell'impiego di fattori di crescita nei pazienti trattati con PEG-IFN alfa-2a, con un sostanziale incremento dei costi;
- maggiore difficoltà di trattamento con PEG-IFN alfa-2a dei pazienti con malattia avanzata che presentano bassi valori basali di Hb e neutrofili (es. pazienti con cirrosi);
- possibili differenze nei profili di tollerabilità e aderenza alla terapia fra i due differenti tipi di

PEG-IFN quando associati con i nuovi farmaci ad attività antivirale diretta (telaprevir e boceprevir) gravati da rilevanti effetti collaterali.

### Applicabilità dei risultati

Lo studio IDEAL è stato condotto in 118 centri statunitensi, pertanto i risultati osservati non possono essere immediatamente e direttamente trasferiti a popolazioni differenti. In particolare, il peso corporeo medio dei pazienti americani (83-84 kg nello studio IDEAL) è risultato significativamente differente rispetto a quello degli europei e degli asiatici.

Circa il 30% dei pazienti dello studio IDEAL è rappresentato da pazienti di etnia non caucasica; ciò ha certamente importanti ricadute cliniche e potrebbe avere anche significative differenze nella distribuzione del polimorfismo dell'interleuchina 28.

Nello studio IDEAL, circa due terzi dei pazienti presentano un'infezione da HCV di genotipo 1a, mentre in Europa il genotipo ampiamente prevalente è invece quello 1b. La mancanza di un'analisi separata per genotipo 1a e 1b non consente di valutare se simili risultati di efficacia, con lo stesso schema di ottimizzazione della dose di RBV, possano essere replicati in popolazioni europee con prevalenza di genotipo 1b.

## Conclusioni

Prima di sintetizzare le evidenze prodotte dallo studio IDEAL, è opportuno riportare sinteticamente una semplice considerazione di epidemiologia clinica fondamentale per una valutazione critica e consapevole dei risultati di un *trial* clinico.

I risultati di qualunque *trial*, anche del più rigoroso e metodologicamente corretto, devono essere valutati criticamente, inserendoli nel contesto di tutte le altre evidenze disponibili<sup>[13-15]</sup>. Sul piano clinico non è pertanto prudente modificare i propri comportamenti prescrittivi, e quindi sostituire lo standard di cura corrente con un nuovo standard, sulla base dei risultati di un solo studio. È infatti noto a tutti come il metodo scientifico galileiano necessiti della replicabilità dei risultati ottenuti.

Come atteso, il *mega-trial* IDEAL conferma pienamente, in una popolazione di pazienti americani con infezione da HCV di genotipo 1, prevalentemente 1a, l'assoluta sovrapponibilità nella percentuale di SVR tra i due differenti tipi di PEG-IFN, già ampiamente riportata nei 40 *trials* precedentemente pubblicati di terapia con PEG-IFN alfa-2a o PEG-IFN alfa-2b associati a RBV nei pazienti con infezione da HCV di genotipo 1.

L'identica percentuale di SVR tra i due differenti tipi di PEG-IFN è stata ottenuta nonostante la dose di RBV fosse significativamente più bassa nel gruppo trattato con PEG-IFN alfa-2b. Pertanto, l'obiettivo principale dello studio, cioè l'ottimizzazione e l'individualizzazione della dose di RBV, può ritenersi pienamente raggiunto.

Non del tutto prevedibile è risultata, invece, la sovrapponibilità della SVR tra i due bracci di trattamento con PEG-IFN alfa-2b (dose standard *versus* dose bassa).

Nell'ambito di un quadro di sostanziale equivalenza nel profilo di tollerabilità tra i due PEG-IFN (riportata nelle decine di *trials* precedentemente pubblicati), lo studio IDEAL conferma i risultati già riportati dallo studio MIST, evidenziando una significativa maggiore comparsa di neutropenia nei pazienti trattati con PEG-IFN alfa-2a rispetto a quelli trattati con PEG-IFN alfa-2b. Anche la significativa minore comparsa di anemia osservata nel gruppo trattato con PEG-IFN alfa-2b a bassa dose rispetto a quello trattato con PEG-IFN alfa-2a potrebbe rappresentare un ulteriore vantaggio clinico.

Lo scenario clinico futuro sarà caratterizzato da schedule di trattamento di triplice terapia con inibitori delle proteasi certamente gravati da una scarsa tollerabilità. In questo contesto, la minore tossicità midollare evidenziata da PEG-IFN alfa-2b rispetto a PEG-IFN alfa-2a può costituire un vantaggio.

La sostanziale equi-efficacia osservata non soltanto tra i due differenti tipi di PEG-IFN, ma anche tra la dose standard e la dose bassa di PEG-IFN alfa-2b, pone le basi per future valutazioni farmacoeconomiche finalizzate alla comparazione dei due farmaci in termini di rapporto costo-efficacia, anche nella pratica clinica reale.

In un ipotetico confronto clinico e farmacoeconomico tra i due differenti tipi di PEG-IFN, un problema certamente rilevante è rappresentato dall'utilizzo ottimale degli schemi di triplice terapia con gli inibitori delle proteasi prossimamente disponibili. In questo contesto, la valutazione pretrattamento del polimorfismo dell'interleuchina 28 e il razionale utilizzo di una strategia di "lead-in" rappresenteranno certamente due strumenti decisionali di rilevante importanza clinica.

## Bibliografia

1. Schulz KF, Altman DG, Moher D; CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *Obstet Gynecol* 2010; 115: 1063-70
2. Perneger TV. Citation analysis of identical consensus statements revealed journal-related bias. *J Clin Epidemiol* 2010; 63: 660-4
3. Garattini S, Bertele' V. Ethics in clinical research. *J Hepatol* 2009; 51: 792-7
4. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, et al.; IDEAL Study Group. Peginterferon alpha-2b or alpha-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2009; 361: 580-93
5. Borm GF, Lemmers O, Franssen J, Donders R. The evidence provided by a single trial is less reliable than its statistical analysis suggests. *J Clin Epidemiol* 2009; 62: 711-15.e1
6. Rumi MG, Aghemo A, Prati GM, et al. Randomized study of peginterferon-alpha2a plus ribavirin vs peginterferon-alpha2b plus ribavirin in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2010; 138: 108-15
7. Ascione A, De Luca M, Tartaglione MT, et al. Peginterferon alpha-2a plus ribavirin is more effective than peginterferon alpha-2b plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 2010; 138: 116-22
8. Bruno R, Sacchi P, Maiocchi L, et al. Area-under-the-curve for peginterferon alpha-2a and peginterferon alpha-2b is not related to body weight in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C. *Antivir Ther* 2005; 10: 201-5
9. Bruno R, Sacchi P, Scagnolari C, et al. Pharmacodynamics of peginterferon alpha-2a and peginterferon alpha-2b in interferon-naïve patients with chronic hepatitis C: a randomized, controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 369-76
10. Silva M, Poo J, Wagner F, et al. A randomised trial to compare the pharmacokinetic, pharmacodynamic, and antiviral effects of peginterferon alpha-2b and peginterferon alpha-2a in patients with chronic hepatitis C (COMPARE). *J Hepatol* 2006; 45: 204-13
11. Bruno S, Cammà C, Di Marco V, et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin for naïve patients with genotype 1 chronic hepatitis C: a randomized controlled trial. *J Hepatol* 2004; 41: 474-81
12. Cammà C, Bruno S, Di Marco V, et al. Insulin resistance is associated with steatosis in nondiabetic patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology* 2006; 43: 64-71
13. Rawlins M. De Testimonio: on the evidence for decisions about the use of therapeutic interventions. *Clin Med* 2008; 8: 579-88
14. Diamond GA, Kaul S. Prior convictions: Bayesian approaches to the analysis and interpretation of clinical megatrials. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1929-39
15. Craxi A. PEG IFN alpha-2a vs. alpha-2b: and the winner is ...? *J Hepatol* 2010; 52: 133-5



