



Newsletter numero 255 del 15.05.2019

Attenzione: le informazioni riportate hanno solo un fine illustrativo e non sono riferibili né a prescrizioni né a consigli medici (leggere attentamente il disclaimer in calce)

Sommario

- Liraglutide nei bambini e negli adolescenti affetti da diabete di tipo 2: risultati di uno studio clinico di fase 3 (Ellipse)
- Effetti delle statine sulla riduzione della mortalità per tutte le cause in pazienti con insufficienza cardiaca: risultati dello studio di coorte EPICAL2
- Uso del Cabozantinib nella terapia del carcinoma renale avanzato a cellule non chiare: uno studio multicentrico, retrospettivo, di coorte
- Accettabilità etica dell'utilizzo del consenso informato post randomizzazione negli studi clinici pragmatici.

Liraglutide nei bambini e negli adolescenti affetti da diabete di tipo 2: risultati di uno studio clinico di fase 3 (Ellipse)*A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello*

L'incidenza del diabete di tipo 2 (DM2) nei bambini e negli adolescenti è in aumento, soprattutto a causa di problemi di obesità in queste fasce d'età. La metformina è il trattamento di prima scelta per la gran parte dei giovani con DM2 nella fase precoce della malattia. Tuttavia, un rapido declino della funzione beta-cellulare associata ad una rilevante resistenza insulinica contribuisce ad una precoce perdita del controllo glicemico a seguito della monoterapia con metformina.

Data la recente introduzione di nuovi farmaci per via orale ed iniettiva per il trattamento del DM2 negli adulti, le agenzie regolatorie hanno richiesto che gli stessi siano sottoposti a studi di efficacia e sicurezza anche nei giovani pazienti con DM2. Uno studio di fase 2 condotto con liraglutide, un analogo del glucagon-like peptide -1 (GLP-1), ha mostrato che l'intervallo di dosi approvate negli adulti erano appropriate anche nei bambini con DM2.

Alla luce di ciò, è stato condotto uno studio clinico di fase 3 (Evaluation of Liraglutide in Pediatrics with Diabetes, Ellipse) per valutare la superiorità della liraglutide rispetto al placebo nei pazienti pediatrici con DM2 in aggiunta al trattamento con metformina con o senza insulina.

Lo studio clinico, iniziato nel 2012, ha arruolato pazienti per un periodo di 4 anni e 4 mesi ed è stato completato nel 2018. In particolare, tale studio, randomizzato, a gruppi paralleli e controllato con placebo, ha avuto una prima fase di 26 settimane condotta in doppio cieco, seguita da una fase di estensione di altre 26 settimane in aperto presso 84 centri di 25 paesi differenti. I pazienti eleggibili dovevano avere un'età compresa tra 10 e 17 anni al momento della randomizzazione, DM2, valori di emoglobina glicata tra 7,0% e 11,0% se trattati solo con dieta e attività fisica o tra 6,5% e 11,0% se trattati con metformina (con o senza insulina) e indice di massa corporea maggiore dell'85esimo percentile (con una popolazione di riferimento matchiata per età e sesso). I pazienti erano esclusi se avevano diabete di tipo 1, livelli di peptide C a digiuno inferiori a 0,6 ng/mL o la presenza di anticorpi contro l'insulinoma o la decarbossilasi dell'acido glutammico. Altri criteri di esclusione erano l'uso di qualsiasi altro farmaco antidiabete diverso da metformina ed insulina 90 giorni prima della selezione, storia di pancreatite, livelli di calcitonina superiori a 50 ng/L, storia familiare di cancro alla tiroide o neoplasia endocrina multipla, livelli di alanina aminotransferasi 2-5 volte maggiori del limite superiore del range, livelli di creatinina maggiori del limite superiore del normale range per età, recente storia di patologia cardiaca, retinopatia proliferativa o maculopatia, severa ipoglicemia o coma ipoglicemico.

I pazienti eleggibili cominciavano un periodo di run-in di 11-12 settimane (nelle prime 3-4 settimane il dosaggio della metformina veniva aumentato alla massima dose tollerata tra 1000 e 2000 mg/die, seguita da 8 settimane di mantenimento). I pazienti che assumevano più di 2000 mg già all'ingresso nello studio continuavano a prendere tale dosaggio, mentre i pazienti in trattamento con insulina basale dovevano aver mantenuto la dose stabile per almeno 8 settimane. I pazienti eleggibili erano randomizzati a ricevere, in rapporto 1:1 e in cieco, liraglutide per via sottocutanea o placebo per 26 settimane, in associazione con metformina, con o senza insulina basale, dopo aver già definito un certo regime alimentare e fisico. I pazienti randomizzati erano poi stratificati alla fine del trattamento in base al sesso e all'età (<14 anni e > 14 anni).

Dopo la randomizzazione, l'iniezione sottocutanea di liraglutide e placebo è stata iniziata al dosaggio di 0,6 mg/die e la dose è stata scalata in entrambi i gruppi di circa 0,6 mg ogni settimana per 2-3 settimane. Dopo un periodo di incremento di dose di 3 settimane, i pazienti continuavano la terapia con liraglutide e placebo ad un dosaggio costante. I pazienti che erano già in trattamento con insulina basale la riducevano del 20% al momento della randomizzazione, ma dopo il periodo di incremento di dose del farmaco in studio, il dosaggio di insulina poteva essere aumentato nuovamente ma fino al dosaggio iniziale. Durante la fase in aperto di altre 26 settimane, i pazienti trattati con liraglutide continuavano il trattamento senza modifiche, mentre quelli trattati con placebo sospendevano il placebo e continuavano la terapia con metformina (con o senza insulina).

L'endpoint primario di efficacia era la variazione al basale dei livelli di emoglobina glicata alla 26a settimana, mentre gli endpoint secondari confirmatori riguardavano la variazione al basale di glucosio a digiuno, la percentuale di pazienti che raggiungevano livelli di emoglobina glicata inferiore a 7,0% e la variazione al basale dei valori di indice di massa corporea, tutti valutati alla 26a settimana (ma anche alla 52a). Durante lo studio, è stata valutata anche l'insorgenza di eventi avversi, eventi avversi gravi o di particolare interesse.

La grandezza del campione è stata calcolata sulla base dell'endpoint primario di efficacia. È stato stabilito che un campione di 47 pazienti in ciascun gruppo avrebbe dato una potenza allo studio dell'80%, assumendo una differenza media di $0,9 \pm 1,2$ punti percentuali tra il gruppo liraglutide e il gruppo placebo.

L'arruolamento dei pazienti è cominciato nel novembre 2012 ed è terminato nel maggio 2018. Dei 307 pazienti selezionati, 135 sono stati assegnati ad un gruppo di trattamento e di questi 134 hanno ricevuto almeno una dose di liraglutide (66 pazienti) o placebo (68 pazienti; un paziente in questo gruppo non ha ricevuto alcuna dose). Tra i pazienti randomizzati, 118 (87,4%) [60 (90,9%) nel gruppo liraglutide e 58 (84,1%) nel gruppo placebo] hanno completato le 26 settimane di trattamento, mentre 109 pazienti (80,7%) le 52 settimane [56 (84,8%) nel gruppo liraglutide e 53 (76,8%) nel gruppo placebo]. Alla fine delle 3 settimane, il 55,6% dei pazienti nel gruppo liraglutide e il 72,7% nel gruppo placebo hanno raggiunto la dose di 1,8 mg. Le dosi nei due gruppi sono rimaste relativamente stabili e la gran parte dei pazienti non ha ricevuto la dose massima di liraglutide o placebo poiché i livelli di glicemia a digiuno ≤ 129 mg/dL erano raggiunti già alla dose più bassa. Alla 26a settimana, i livelli medi di emoglobina glicata rispetto al basale si sono ridotti di 0,64 punti percentuali nel gruppo liraglutide e di 0,42 nel gruppo placebo. Tale dato ha mostrato la superiorità di liraglutide rispetto al placebo. Il 63,7% dei pazienti nel gruppo liraglutide, in confronto al 36,5% nel gruppo placebo, ha raggiunto valori di emoglobina glicata inferiori a 7,0% ($P < 0,001$). Al contrario, la superiorità statistica di liraglutide rispetto al placebo, nel caso dell'indice di massa corporea, non è stato mostrato. La percentuale di pazienti con eventi avversi era simile tra i due gruppi. La nausea è risultato l'evento avverso più comune, mentre la maggior parte degli eventi era di gravità lieve e con una risoluzione completa. Una percentuale più alta di pazienti nel gruppo liraglutide aveva avuto eventi avversi gravi o di particolare interesse. Nessun decesso è stato, comunque, registrato durante lo studio. La percentuale di pazienti con episodi ipoglicemici era maggiore nel gruppo liraglutide piuttosto che nel gruppo placebo, anche se non si è verificato alcun episodio severo con liraglutide.

In conclusione, i risultati dello studio clinico di fase 3 Ellipse hanno evidenziato la superiorità di liraglutide rispetto al placebo nel migliorare il controllo glicemico a 26 settimane nei giovani pazienti (bambini e adolescenti) con DM2 che non rispondevano adeguatamente alla metformina, con o senza insulina.

Gli autori hanno evidenziato, tra i potenziali limiti di tale studio, l'uso di una procedura a scalare del dosaggio, che potrebbe essere stata troppo rapida poiché solo il 50% circa dei pazienti ha ricevuto la dose più alta ed anche un periodo di reclutamento troppo lungo.

Parole chiave: liraglutide, bambini e adolescenti, diabete di tipo 2, studio clinico di fase 3

Conflitti di interesse: Lo studio è stato supportato dalla Novo Nordisk.

Referenze:

Tamborlane WV, et al. Liraglutide in Children and Adolescents with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2019.

Effetti delle statine sulla riduzione della mortalità per tutte le cause in pazienti con insufficienza cardiaca: risultati dello studio di coorte EPICAL2

A cura del Dott. Luca Gallelli

Nonostante i progressi nel trattamento dello scompenso cardiaco (HF), il 50% dei pazienti muore entro 5 anni dalla diagnosi iniziale. Pertanto, vi è una crescente necessità di prevenire

la mortalità da tutte le cause e ottimizzare le strategie terapeutiche. Le statine, in aggiunta ai farmaci raccomandati per il trattamento della HF (ACE-inibitori, beta-bloccanti e farmaci antagonisti dei recettori dei mineralcorticoidi), sono stati ipotizzati per ridurre la mortalità rispetto al trattamento usuale. Tuttavia, i pazienti con HF sono esclusi dalla maggior parte delle sperimentazioni cliniche con statine, lasciandoci con dati limitati e prove moderate.

Lo scopo dello studio è stato quello di valutare se la prescrizione di statine alla dimissione ospedaliera è associata a una riduzione per tutte le cause di mortalità fino a 1 anno nei pazienti con scompenso cardiaco

In tale studio sono stati usati i dati della Epidémiologie et Pronostic de l'Insuffisance Studio di coorte di Cardiaque Aiguë en Lorraine (EPICAL2) relativi a 2254 pazienti ospedalizzati per HF acuta, reclutati tra Ottobre 2011 e ottobre 2012 da 21 ospedali situati nella regione della Lorena, nel nord-est della Francia, per verificare se il prescrizione di statine (rosuvastatina, pravastatina, atorvastatina, simvastatina, lovastatina, fluvastatina, cerivastatina e pitavastatina) alla dimissione ospedaliera per un rapporto HF l'ospedalizzazione era associata a una migliore sopravvivenza a 1 anno. Nello studio sono stati esclusi i pazienti morti prima della dimissione, coloro che avevano prescrizione sconosciuta stato per statine e coloro che sono stati persi al follow-up o ha avuto uno stato vitale sconosciuto dopo 1 anno di follow-up da il ricovero per indice. Le variabili considerate nell'analisi degli esiti sono state età, sesso, ipertensione, indice di massa corporea (BMI), frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF), New York Heart Association (NYHA) classe III o IV, aumento del peptide natriuretico cerebrale (BNP) o N-terminale pro-ormone del peptide natriuretico cerebrale (NT-proBNP), livello di emoglobina, abuso di alcol, fumo, precedente storia di HF, durata del ricovero ospedaliero, angina, storia di ictus / attacco ischemico transitorio (TIA), aritmie, dislipidemia, storia di sindrome coronarica acuta, malattia ostruttiva polmonare cronica (BPCO) / asma, diabete, malattia renale cronica, emopatie maligne o qualsiasi tumore, e trattamento abituale con beta bloccanti, ACE-inibitori e spironolattone.

Nel periodo di studio sono stati analizzati i dati relativi a 2254 pazienti ospedalizzati e di questi ne sono stati inclusi 2032: di cui 919 (45%) nel gruppo trattato con statine e 1113 (55%) nel gruppo controllo.

I pazienti del gruppo trattati con statina erano più giovani e più spesso maschi e fumatori; con patologia meno grave di HF, ma più spesso con l'angina o storia acuta di sindrome coronarica, dislipidemia o diabete. Inoltre, il gruppo trattato con statina ha avuto eventi minori di aritmia o fibrillazione atriale. Inoltre, i pazienti con statine erano più spesso trattati con beta bloccanti e ACE-inibitori, ed erano più esposti a statine prima del ricovero, ma erano trattati meno spesso con spironolattone.

Durante lo studio sono state registrate 539 morti, di cui 195 (21%) nel gruppo trattato con statine e 334 nel gruppo controllo (31%) evidenziando alla curva di sopravvivenza di Kaplan-Meier una differenza statisticamente significativa ($P < 0.001$) tra trattati e non trattati. Quando però la valutazione della sopravvivenza è stata effettuata valutando le caratteristiche e di fattori di rischio dei pazienti inclusi nello studio, non è stata osservata alcuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi di pazienti ($P = 0.317$).

Inoltre, il modello Cox dei rischi proporzionali ha mostrato che la prescrizione di statine non era significativamente associata al tasso di morte (pericolo rapporto = 0,85, 95% CI 0,66-1,11, valore $p = 0,26$), aggiustato per tutti i fattori confondenti. In conclusione, nei pazienti con scompenso cardiaco (con frazione di eiezione ridotta o conservata), la prescrizione di statine non riduce la mortalità per tutte le cause ad 1 anno dalla dimissione ospedaliera.

Parole chiave: statine, scompenso cardiaco, mortalità

Conflitto di interessi:

Lo studio è stato supportato da un grant dato dal National Hospital Program of Clinical Research (PHRC 2009) del Ministero della Sanità Francese. Inoltre, il corresponding author ha avuto un grant dal Federal Department of Economic Affairs, Education and Research (EAER), della Svizzera. Nessuno degli autori ha ricevuto grant o altre forme di pagamento per tale lavoro; inoltre nessuno degli altri autori ha dichiarato conflitto di interessi

Riferimenti bibliografici

Al Gobari et al. Effects of Statins to Reduce All-Cause Mortality in Heart Failure Patients: Findings from the EPICAL2 Cohort Study. American Journal of Cardiovascular Drugs 2019.

Uso del Cabozantinib nella terapia del carcinoma renale avanzato a cellule non chiare: uno studio multicentrico, retrospettivo, di coorte

A cura della Prof.ssa Angela Ianaro

Il carcinoma renale comprende un gruppo eterogeneo di patologie con caratteristiche istopatologiche e molecolari diverse. Il sottotipo predominante a cellule chiare, rappresenta circa il 70–75% di tutti i carcinomi renali, laddove un gruppo con diversa istologia, in continua espansione, rappresenta il rimanente 25–30%. Questi tumori vengono generalmente raggruppati e denominati come carcinoma renali a cellule non-chiare. A causa della loro rarità finora sono mancati studi prospettici ed il carcinoma renale a cellule non-chiare è stato generalmente escluso dagli studi clinici pilota, randomizzati, di terapie target o di immunoterapie; la maggior parte dell'attività anti-tumorale è derivata da studi retrospettivi e studi prospettici a braccio singolo. Il cabozantinib è un inibitore dei recettori di molteplici tirosin chinasi implicati nella progressione tumorale incluso VEGFR, MET, RET, KIT, e AXL. La sua approvazione regolatoria nella terapia del carcinoma renale si è basata su due studi prospettici limitati ad una popolazione con carcinoma renale a cellule-chiare. Solo due piccoli studi retrospettivi hanno riportato gli effetti del cabozantinib nel carcinoma renale a cellule non-chiare mostrando una incoraggiante attività. Pertanto, a causa della scarsità dei dati disponibili sull'attività del cabozantinib nel carcinoma renale a cellule non-chiare, si è deciso di valutarne l'attività antitumorale in pazienti che avevano già ricevuto precedenti trattamenti terapeutici mediante una collaborazione internazionale in attesa di studi prospettici.

Scopo di questo studio multicentrico, retrospettivo, di coorte è stato quello di analizzare l'attività anti-tumorale e la tossicità del cabozantinib nel carcinoma renale avanzato a cellule non-chiare.

E' stato eseguito uno studio multicentrico, internazionale, retrospettivo di coorte su pazienti con carcinoma renale metastatico a cellule non-chiare trattati con cabozantinib durante qualunque linea di trattamento in 22 centri: 21 negli USA ed uno in Belgio. Il criterio di eleggibilità richiedeva la diagnosi confermata istologicamente di carcinoma renale metastatico a cellule non-chiare che avevano ricevuto cabozantinib per la terapia della malattia metastatica tra il 2015 e il 2018. Erano esclusi tumori misti con una componente istologica a cellule-chiare. Non erano applicati altri criteri di esclusione. I dati erano ricavati da revisioni retrospettive fornite da ciascun investigatore di ciascun istituto coinvolto. L'obiettivo principale era quello di valutare la proporzione di pazienti che ricevevano una risposta obiettiva, il tempo trascorso fino al fallimento della terapia e la sopravvivenza globale dopo terapia.

Sono stati identificati 112 pazienti nei 22 centri aderenti allo studio. La maggior parte erano uomini (85 [76%]) con un performance status di 0–1 (82 [73%]). La mediana dell'età all'inizio della terapia con cabozantinib era di 60 anni (IQR 48–66). Dei 112 pazienti, 66 (59%) presentavano istologia papillare, 17 (15%) avevano traslocazione Xp11.2, 15 (13%) una istologia non classificata, 10 (9%) istologia cromofobica, e 4 (4%) presentavano istologia del dotto collettore. La proporzione dei pazienti che ottenevano una risposta obiettiva tra tutte le istologie presenti era pari a 30 (27%, 95% CI 19–36) su 112 pazienti. Con una mediana di follow-up di 11 mesi (IQR 6–18), la mediana del tempo di fallimento della terapia era di 6.7 mesi (95% CI 5.5–8.6), la mediana della progressione libera da malattia era pari a 7.0 mesi (5.7–9.0), e la mediana della sopravvivenza globale era di 12.0 mesi (9.2–17.0). Gli eventi avversi più comuni di qualunque grado erano: fatica (58 [52%]) e diarrea (38 [34%]). Gli eventi con terzo grado di tossicità più comuni erano tossicità cutanea (rash ed eritrodisestesia palmare-plantare; 5 [4%]) e ipertensione (4 [4%]). Non si evidenziavano morti correlabili al trattamento terapeutico. Tra i 54 pazienti per cui erano disponibili dati di next-generation

sequencing, le mutazioni somatiche più frequenti erano: CDKN2A (12 [22%]) e MET (11 [20%]) con risposte che apparivano indipendenti dallo stato mutazionale.

Pertanto, in attesa di risultati provenienti da studi prospettici, questo studio fornisce evidenze che sono di supporto all'attività anti-tumorale ed alla sicurezza del cabozantinib nella terapia di diversi carcinomi renali a cellule non-chiare. E' altresì necessario un continuo supporto ottenibile tramite collaborazioni internazionali e studi prospettici, attualmente in corso, al fine di migliorare gli outcomes tra questa tipologia di cancro particolarmente rara con poche opzioni terapeutiche valide.

Conclusione: In conclusione questo studio multicentrico, retrospettivo, di coorte fornisce evidenze che sono di supporto all'attività anti-tumorale ed alla sicurezza del cabozantinib nella terapia di diversi carcinomi renali a cellule non-chiare.

Riferimento bibliografico: Nieves Martínez Chanzá, Wanling Xie, Mehmet Asim Bilen, Hannah Dzimitrowicz, Jarred Burkart, Daniel M Geynisman, Archana Balakrishnan, I Alex Bowman, Rohit Jain, Walter Stadler, Yousef Zakharia, Vivek Narayan, Benoit Beuselinck, Rana R McKay, Abhishek Tripathi, Russell Pachynski, Andrew W Hahn, JoAnn Hsu, Sumit A Shah, Elaine T Lam, Tracy L Rose, Anthony E Mega, Nicholas Vogelzang, Michael R Harrison, Amir Mortazavi, Elizabeth R Plimack, Ulka Vaishampayan, Hans Hammers, Saby George, Naomi Haas, Neeraj Agarwal, Sumanta K Pal, Sandy Srinivas, Benedito A Carneiro, Daniel Y C Heng, Dominick Bosse, Toni K Choueiri, Lauren C Harshman. *Lancet Oncol* 2019; 20: 581-90

Conflitto di interessi: Una lunga e dettagliata lista dei conflitti di interessi degli autori è riportata in esteso sull'articolo.

Accettabilità etica dell'utilizzo del consenso informato post randomizzazione negli studi clinici pragmatici

A cura del Dott. Andrea Ballerini

Gli studi clinici pragmatici sono considerati essenziali per un sistema di assistenza sanitaria che integri le cure mediche e la ricerca clinica per generare continuamente miglioramenti nelle cure fornite. Tali studi utilizzano criteri inclusivi per coinvolgere ampiamente i pazienti nei sistemi sanitari ai fini di produrre risultati generalizzabili a basso costo e spesso utilizzano le cartelle cliniche esistenti come fonte dei dati. Per gli studi clinici non in cieco che utilizzano trattamenti usati nella pratica clinica comune per il braccio di controllo, alcuni clinici propongono di ottenere il consenso informato dopo la randomizzazione.

Negli studi che prevedono la firma del consenso post randomizzazione (PRC, post randomization clinical trial), i pazienti eleggibili sono randomizzati al braccio di controllo o al braccio di intervento, quindi solo i partecipanti al braccio di intervento vengono contattati per firmare il consenso informato. Quelli nel braccio di controllo continuano il loro trattamento e non vengono contattati specificamente nel corso dello studio, ma le loro cartelle cliniche vengono utilizzate come dati di confronto.

Sebbene le caratteristiche di questi studi possano variare, di solito si includono nei PRC solo coloro che hanno già dato ampio consenso all'uso delle loro cartelle cliniche per fini di ricerca. Gli studi che prevedono il consenso post randomizzazione sono interessanti per diverse ragioni. Infatti, tali studi facilitano il reclutamento del braccio di controllo, riducono la necessità di risorse (ad esempio, il consenso informato specifico dell'intervento è ottenuto solo dalla metà del campione che riceve il trattamento sperimentale), riducono il carico decisionale per i pazienti nel braccio di intervento, e potenzialmente diminuiscono la probabilità di delusione per i pazienti inclusi nel braccio di controllo. Tuttavia, molti sono critici nei confronti di questo approccio e preferirebbero che tutti i pazienti, compresi quelli che ricevono i trattamenti standard, passino attraverso un processo di firma del consenso informato. È importante una valutazione etica e le considerazioni della popolazione generale nei confronti di questo approccio anche in considerazione della mancanza di trasparenza per i partecipanti del braccio controllo che sarebbero reclutati a loro insaputa in uno studio clinico.

Chiunque appartenga a un sistema di assistenza sanitaria potrebbe essere coinvolto in questi studi e la fiducia nel sistema di assistenza sanitaria è fondamentale per l'esecuzione di tali studi.

Gli studi clinici pragmatici che prevedono la sottoscrizione di un consenso informato dopo la randomizzazione sono sempre più utilizzati, ma il dibattito sulle possibili problematiche etiche persiste perché i pazienti nel braccio di controllo non sono specificamente informati sull'esistenza dello studio. Non si hanno dati su quale sia l'atteggiamento generale nei confronti delle sperimentazioni che prevedono la firma del consenso post randomizzazione e la modalità con cui viene descritto lo studio clinico potrebbe influenzare le opinioni del partecipante. L'obiettivo di questo lavoro era di valutare l'opinione pubblica verso questa tipologia di studi clinici.

Lo studio ha valutato con questionari l'accettazione generale degli studi clinici che prevedano la scrittura del consenso informato dopo la randomizzazione in uno scenario 2×2 , ovvero testando l'esito di 2 diversi modi di descrivere le procedure di consenso alla post randomizzazione (descrizione sul modello degli studi RCT tradizionali vs descrizione semplificata annotando, ad esempio, la mancanza di alterazione del decorso clinico per i pazienti nel gruppo di controllo) e le malattie trattate nel corso dello studio (trial a basso rischio di controllo del livello glicemico a breve termine nel diabete vs trial ad alto rischio nella leucemia).

I questionari sono stati gestiti tramite GfK KnowledgePanel, secondo gli standard dell'American Association for Public Opinion Research (AAPOR). Il GfK KnowledgePanel è stato precedentemente utilizzato in altri studi riguardanti la valutazione del valore del consenso informato nella ricerca clinica.

In tutti e 4 gli scenari, l'intervento sperimentale è stato descritto come un "supplemento nutrizionale comunemente disponibile chiamato MZN" da utilizzare come un intervento aggiuntivo ai trattamenti usuali. Per lo scenario di leucemia ad alto rischio, l'outcome primario era la sopravvivenza mentre nello scenario del diabete la capacità di abbassare la glicemia.

Ai partecipanti di tutti i gruppi è stato detto che un comitato di revisione etica stava esaminando lo studio proposto per decidere se approvarlo.

Ai partecipanti sono state poste 3 domande di conoscenza per valutare la comprensione della progettazione sperimentale e del processo di consenso. Sono state quindi poste 3 domande di opinione riguardo al loro atteggiamento nei confronti del consenso post randomizzazione: una domanda di prospettiva sociale sull'accettabilità etica ("Consigliaresti al comitato di revisione etica di approvare questo studio?") e 2 domande da un punto di vista personale ("Se tu avessi il diabete e venissi assegnato al gruppo di controllo senza esserne a conoscenza, sarebbe un bene per te?" e "Se tu avessi il diabete e fossi uno dei pazienti eleggibili per la sperimentazione clinica MZN, come ti sentiresti ad essere randomizzato in uno dei 2 gruppi prima di essere a conoscenza dello studio stesso?").

Complessivamente, 1701 partecipanti (86,4%) hanno risposto correttamente a 2 o più domande di conoscenza (703 [35,7%] hanno risposto correttamente a 2 domande e 998 [50,7%] hanno risposto correttamente a tutte e 3 le domande). Non è stata riscontrata alcuna differenza significativa tra i gruppi.

Rispondere correttamente a 2 o più domande di conoscenza è stato associato ad una maggiore accettazione della tipologia di studi clinici proposti. In entrambi i gruppi (diabete e leucemia) coloro che hanno compreso la proposta di studio erano più propensi a raccomandare che il comitato etico approvasse lo studio (77,2% vs 64,9%, $P = .004$ per lo studio sul diabete e 78,1% vs 65,0 %, $P = .002$ per lo studio sulla leucemia).

Nell'analisi non rettificata sono state riscontrate differenze nell'essere favorevoli ad approvare lo studio a livello del comitato etico in base alla razza / etnia, livello di istruzione e reddito, ma non c'erano differenze dovute all'età e sesso. I partecipanti afroamericani erano meno propensi a raccomandare che il comitato di revisione approvasse lo studio. Un modello logistico multivariato con incluse tutte le covariate ha mostrato che solo il livello di istruzione e punteggio di conoscenza avevano significative associazioni indipendenti.

L'indagine è stata distribuita a 3739 partecipanti e 2042 (54,6%) hanno risposto. Trentotto questionari non avevano più di un terzo delle domande completate e sono stati rimossi, lasciando un campione totale di 2004 partecipanti (il 53,6% dei sondaggi inviati). Degli

intervistati, 997 (49,8%) erano donne, l'età media (SD) era 47,5 (17,4 anni), 1440 (71,9%) erano caucasici non ispanici, 199 (9,9%) erano afroamericani, 233 (11,6 %) erano ispanici e 723 (36,1%) erano laureati.

Il 75,4% dei partecipanti avrebbe consigliato di approvare la proposta di studio al comitato di revisione etica, mentre il 20,4% probabilmente non raccomanderebbe l'approvazione, e il 4,2% sicuramente ne sconsiglierebbe l'approvazione. Il 53,2% dei partecipanti hanno risposto che accetterebbero di essere assegnati al gruppo di controllo senza ricevere specifiche sullo studio. Il 59,8% dei partecipanti ha risposto che sarebbe d'accordo ad essere selezionato tra i possibili pazienti del gruppo randomizzato o di controllo prima che qualcuno parlasse con loro dello studio. Non c'erano differenze significative nei punteggi medi di percezione del rischio tra i vari gruppi.

Anche cambiando la tipologia di condizione clinica trattata ed il rischio relativo (leucemia rispetto a diabete), le risposte non sono state significativamente differenti sia per quanto riguarda la possibilità di approvare questi studi dal punto di vista etico, sia per la possibilità di essere reclutati nel gruppo di controllo.

La maggior parte dei partecipanti hanno anche dichiarato che accetterebbero di essere randomizzati senza essere informati, ma questa risposta era influenzata dalla gravità della condizione per il quale i pazienti avrebbero dovuto partecipare allo studio. La posta in gioco della proposta di studio (il rischio della patologia trattata nel corso della sperimentazione) ha avuto un effetto significativo per entrambe le domande che prevedevano un coinvolgimento personale.

Poiché le sperimentazioni cliniche pragmatiche che utilizzano nuove modalità di consenso informato diventano più comuni, è fondamentale capire l'atteggiamento del pubblico nei confronti delle dimensioni etiche di questa tipologia di studi sperimentali.

Si è riscontrato un tasso generalmente elevato di accettabilità dal punto di vista etico di questi studi, con possibili differenze di accettazione in base alla gravità della condizione clinica considerata. Una scoperta chiave è stata che i partecipanti che hanno compreso meglio il design dello studio avevano più probabilità di approvarne l'esecuzione, indicando l'importanza di educare le persone all'utilità della ricerca clinica. Con l'aumentare della popolarità degli studi clinici pragmatici, una maggiore istruzione pubblica può rappresentare un passo importante per garantire trasparenza, fiducia e accettazione della ricerca clinica nella popolazione generale.

Ci sono molte limitazioni in questo studio. Innanzitutto il sondaggio proposto utilizzava scenari ipotetici, chiedendo ai partecipanti di interpretare ruoli con cui potrebbero non essere familiari (anche se usato come uno strumento per misurare la loro intuizione sulle questioni etiche). In secondo luogo, questo studio ha testato un tipo di disegno sperimentale che richiede un ampio consenso per l'uso delle cartelle cliniche dei pazienti: cosa non sempre richiesta per il tipo di sperimentazione clinica considerata (studio clinico randomizzato pragmatico). In terzo luogo, anche se un tasso di risposta del 55% è buono per un sondaggio pubblico online, questo ne limita la possibilità di generalizzare i risultati. In quarto luogo, gli scenari proposti rappresentavano come intervento un integratore alimentare comunemente usato, il che potrebbe non essere generalizzabile a scenari che prevedano interventi più rischiosi. Si può dunque solo speculare come un intervento più rischioso possa influenzare le risposte al questionario.

Parole chiave:

Consenso informato; Randomizzazione; Studi clinici pragmatici.

Conflitto di interessi:

Il Dr. Flory ha segnalato di avere ricevuto un grant dall'Agenzia per la ricerca e la qualità nel settore sanitario durante l'esecuzione del seguente studio.

Non sono stati segnalati altri conflitti d'interessi da parte degli autori.

Riferimenti bibliografici:

Miller DG, Kim SYH, Li X, Dickert NW, Flory J, Runge CP, Relton C.

Ethical Acceptability of Postrandomization Consent in Pragmatic Clinical Trials.

JAMA Netw Open. 2018 Dec 7;1(8):e186149. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.6149.

SIF FARMACI IN EVIDENZA

Newsletter quindicinale del Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia
Registrazione del Tribunale di Milano n°710 del 27/11/2008
ISSN 2282-474X

http://www.sifweb.org/info_farmaci

Direttore responsabile	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Vice-Direttore	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
Coordinatori	Prof.ssa Annalisa Capuano (II Università di Napoli) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott. Andrea Ballerini (Università di Milano) Prof. Luca Gallelli (Università di Catanzaro) Prof.ssa Angela Ianaro (Università "Federico II" di Napoli) Dott.ssa Liberata Sportiello (Università della Campania)

Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF

Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"

Contatti: webmaster@sifweb.org



Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF. È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro associazioni di volontariato, onlus, associazioni di promozione sociale e da altre fondazioni e associazioni riconosciute, il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori. Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: 02-29520311. sif.informazione@sigr.it; sif.farmacologia@sigr.it.

DISCLAIMER – Leggere attentamente

"I pareri e le valutazioni espresse nella presente pubblicazione non costituiscono opinioni (e come tale non corrispondono necessariamente a quelle) della SIF, ma piuttosto devono unicamente riferirsi alle opinioni di colui/coloro che hanno redatto l'articolo e delle relative fonti bibliografiche".

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet www.sifweb.org informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza

ed esaustività delle informazioni messe a disposizione. In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura. La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia. IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI. SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto. Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica (webmaster@sifweb.org), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali. Nulla su <http://www.sifweb.org/>, sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro. Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF – Farmaci in Evidenza" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

RICEZIONE NEWSLETTER

La Società dichiara che i dati personali comunicati dall'utente sono trattati in conformità alle disposizioni del D. Lgs. 196/2003 ed alla normativa comunitaria secondo quanto indicato specificamente nell'informativa privacy reperibile sul sito internet della Società all'indirizzo [https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/attachment/file/240/Informativa Privacy SIF Generica.pdf](https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/attachment/file/240/Informativa_Privacy_SIF_Generica.pdf) che l'utente, con la sottoscrizione del presente Contratto, dichiara di aver compiutamente visionato, compreso e accettato.

Qualora non intendeste ricevere ulteriori comunicazioni vi preghiamo di inviare una risposta all'indirizzo sif.farmacologia@segr.it con oggetto: CANCELLA.
