

Presidenza del Consiglio dei Ministri



L'USO IMPROPRIO DEL PLACEBO

29 ottobre 2010

INDICE

Presentazione	3
Documento	4
1. Disponibilità di un comparatore.....	5
2. Studi <i>add-on</i>	5
3. Gli studi a tre bracci	6
Bibliografia	9

Presentazione

Il Parere è stato elaborato dal Prof. Silvio Garattini, coordinatore del gruppo di lavoro, al quale hanno partecipato i Proff. Roberto Colombo, Lorenzo d'Avack, Marianna Gensabella, Laura Palazzani e Monica Toraldo di Francia.

Il documento si inserisce nella linea dei documenti, già elaborati dal CNB, sul tema della sperimentazione farmacologica, affrontando una questione specifica, l'abuso del placebo. Il documento sottolinea come l'uso del placebo non sia necessario se lo sperimentatore impiega un disegno di superiorità nei confronti di un farmaco già autorizzato e si prendono precauzioni riguardanti la numerosità dei pazienti, la durata della sperimentazione e l'adozione di parametri terapeutici per la valutazione degli effetti. E' ovvio che il confronto con un placebo invece che con un farmaco attivo di per sé favorisce il nuovo farmaco in cerca di approvazione: ma sul piano etico va bilanciato il vantaggio sperimentale possibile con l'esigenza terapeutica attuale nei confronti dei pazienti. Il CNB sottolinea la non eticità dell'uso improprio del placebo in quanto priverebbe il paziente di un farmaco utile. Su tali basi è messo in luce il ruolo dei Comitati etici nel garantire che interessi commerciali non prevalgano sul diritto dei pazienti di non essere trattati con placebo quando sia già disponibile un trattamento efficace per una data indicazione terapeutica.

Il documento è stato discusso in plenaria il 29 ottobre 2010 e approvato all'unanimità dei presenti: Proff. Salvatore Amato, Luisella Battaglia, Bruno Dallapiccola, Antonio Da Re, Lorenzo d'Avack, Riccardo Di Segni, Carlo Flamigni, Romano Forleo, Silvio Garattini, Marianna Gensabella, Laura Guidoni, Aldo Isidori, Assunta Morresi, Demetrio Neri, Vittorio Possenti, Giancarlo Umani Ronchi, Grazia Zuffa. I Proff. Stefano Canestrari, Maria Luisa Di Pietro, Laura Palazzani, Rodolfo Proietti, Monica Toraldo di Francia assenti alla discussione, hanno fatto pervenire successivamente la loro adesione.

Il Presidente
Prof. Francesco Paolo Casavola

Documento

Per placebo (letteralmente dal latino “piacerò”) si intende una qualsiasi sostanza innocua o un qualsiasi intervento non farmacologico privi di efficacia terapeutica. Proprio per questa sua prerogativa, il placebo è deliberatamente somministrato alla persona che eventualmente acconsente ad assumerlo come alternativa ad un trattamento attivo di cui si voglia sperimentare l’efficacia o la sicurezza. L’uso del placebo è quindi legittimo solo a scopo sperimentale e solo in presenza del consenso informato del paziente. Secondo la Dichiarazione di Helsinki, inoltre, l’uso del placebo è legittimo solo se non vi siano trattamenti di provata efficacia per la situazione clinica soggetta a sperimentazione, a meno che non vi siano importanti ragioni metodologiche adeguatamente vagliate nell’interesse del paziente e sempre che il paziente non corra seri rischi di danni irreversibili*. La collaborazione cosciente del paziente è perciò richiesta nelle situazioni in cui la medicina, dichiarando la propria difficoltà di giudizio, deve procedere attraverso la sperimentazione. Somministrare un nuovo farmaco potenzialmente efficace al di fuori di un contesto sperimentale significherebbe esporre il paziente al rischio di una sua tossicità sconosciuta; negarglielo *a priori* significherebbe privarlo della possibilità di goderne il possibile effetto benefico. L’unica soluzione eticamente e scientificamente valida è la sperimentazione: il caso (la randomizzazione) distribuirà un trattamento potenzialmente efficace o un placebo a una popolazione di pazienti e il confronto dell’esito clinico nei due gruppi di trattamento consentirà di concludere se il farmaco sperimentale è superiore al placebo. La somministrazione del placebo, in una formulazione del tutto uguale a quella del farmaco sperimentale, consente di mantenere la cecità dello sperimentatore e/o del paziente rispetto al trattamento; a sua volta la cecità, ovvero l’ignoranza dello sperimentatore e/o del paziente rispetto al trattamento assegnato dal caso, evita che condizionamenti volontari o involontari possano influenzare l’esito della sperimentazione, a favore o a sfavore del trattamento sperimentale.

Tuttavia la letteratura scientifica riporta significativi esempi di situazioni in cui l’indirizzo dettato dalla Dichiarazione di Helsinki non è seguito (1). Supposte ragioni scientifiche o interessi commerciali legati all’approvazione di un nuovo prodotto farmaceutico o di una nuova indicazione terapeutica da parte dell’autorità regolatoria espongono i pazienti al rischio di non ricevere un farmaco efficace.

L’uso del placebo è incoraggiato dall’attuale legislazione in campo farmaceutico; questa richiede che i nuovi farmaci provino la loro qualità, l’efficacia e la sicurezza ma senza alcuna necessità di confronti con

* Declaration of Helsinki:

Article 32. The benefits, risks, burdens and effectiveness of a new intervention must be tested against those of the best current proven intervention, except in the following circumstances:

- The use of placebo, or no treatment, is acceptable in studies where no current proven intervention exists; or
- Where for compelling and scientifically sound methodological reasons the use of placebo is necessary to determine the efficacy or safety of an intervention and the patients who receive placebo or no treatment will not be subject to any risk of serious or irreversible harm. Extreme care must be taken to avoid abuse of this option.

comparatori attivi né di nessuna prova di valore aggiunto, ad esempio un aumento dell'efficacia oppure una diminuzione della tossicità (2).

Questo documento prende in considerazione tre aree di uso improprio del placebo: 1) il caso in cui sia disponibile un comparatore; 2) il caso della metodologia *add-on*; 3) il caso dei trial a tre bracci (*three-arm trial*).

1. Disponibilità di un comparatore

E' ovvio che il confronto con un placebo invece che con un farmaco attivo di per sé favorisce il nuovo farmaco in cerca di approvazione. Ma ciò che conta è che, se il placebo è utilizzato impropriamente, il paziente è privato di un farmaco utile. Esempi di questo tipo non sono rari nella letteratura scientifica riguardante i *clinical trial*. Recentemente il denosumab, un farmaco antiosteoporotico per le donne in menopausa, è stato valutato rispetto a placebo (3), quando in realtà per l'osteoporosi sono disponibili diversi farmaci quali, ad esempio, il tamoxifene per la profilassi e i bisfosfonati per la terapia. Allo stesso modo il fingolimod, un farmaco per il trattamento delle esacerbazioni della sclerosi multipla, è stato valutato inizialmente in confronto con placebo (4), anche se in realtà l'interferone beta era il trattamento d'elezione nella pratica clinica corrente. Anche la cladribina, un farmaco immunodepressore, è stato utilizzato per il trattamento della sclerosi multipla contro placebo, anche se esistevano già in commercio il glatimer, il copaxone e l'interferone beta per la stessa indicazione (5). Talvolta la resistenza o l'intollerabilità al farmaco sono le ragioni addotte per evitare confronti "testa-a-testa". Il sunitimib si è dimostrato più efficace del placebo nel trattamento del tumore stromale gastrointestinale (GIST) resistente all'imatinib (6). Tuttavia, alcuni pazienti assegnati dalla randomizzazione al gruppo placebo potrebbero aver beneficiato della continuazione del trattamento con imatinib o di un graduale aggiustamento della sua dose (7).

A volte si giustifica artificialmente l'uso del placebo attribuendolo soltanto a sottogruppo di pazienti con la stessa malattia, un approccio noto come "salami slicing" (affettamento del salame) per la progressiva selezione e assottigliamento della popolazione cui destinare il trattamento sperimentale. Tutto ciò è ingiustificato perché nella pratica clinica corrente anche questi sottogruppi di pazienti avrebbero comunque ricevuto il trattamento standard; quindi non è accettabile sottrarre i pazienti ad una terapia esponendoli al placebo.

2. Studi *add-on*

Un trattamento di provata efficacia clinica talvolta è utilizzato come trattamento base comune per tutti i pazienti che sono poi randomizzati a ricevere in aggiunta (*add-on*) un nuovo farmaco sperimentale o il placebo. Questo approccio è sicuramente ammissibile quando non ci siano altri farmaci da aggiungere al trattamento di base; tuttavia in molti casi la disponibilità di altri farmaci è volutamente non considerata. Per esempio, in un *trial* in pazienti diabetici il trattamento comune di base era una combinazione di metformina e di un glitazone. Questi pazienti erano randomizzati ad assumere in aggiunta exenatide, (un nuovo farmaco che agisce sui PPAR- α α peroxisome – proliferator - activated receptors), o placebo. I risultati hanno chiaramente

favorito il triplo trattamento che includeva exenatide (8); ma il confronto non era corretto, perché il placebo avrebbe potuto essere sostituito da un derivato della sulfanilurea, per esempio, o da un altro dei molti farmaci utilizzati in diabetologia per controllare l'iperglicemia. Nei *trial* qui menzionati sarebbe stato possibile offrire ai pazienti un trattamento migliore rispetto al placebo. Un altro esempio a questo proposito è quello del trattamento dell'artrite reumatoide, malattia per la quale il farmaco di elezione era il metotrexate (9, 10). Anche in questo caso il disegno sperimentale secondo la strategia dell'*add-on* prevede che il metotrexate (o un altro farmaco immunosoppressore) sia utilizzato per tutti i pazienti e che questi siano poi randomizzati ad assumere placebo o un nuovo farmaco, per esempio un inibitore del TNF- α (tumor necrosis factor). Questo approccio tuttavia potrebbe essere giustificato per il primo inibitore del TNF- α ma non era certo ammissibile quando ad esempio fu valutata l'efficacia dell'infliximab (11, 12). In luogo del placebo infatti avrebbe dovuto essere utilizzato etanercept, che era già stato approvato per questa indicazione (13).

E' chiaro che in tutti questi casi i pazienti trattati con placebo sono stati danneggiati, perché non hanno ricevuto il miglior trattamento disponibile. L'interesse commerciale legato al conseguimento di risultati favorevoli per i nuovi farmaci ha prevalso nella scelta del disegno sperimentale degli studi clinici.

3. Gli studi a tre bracci

In molti casi l'uso del placebo si inserisce in uno studio con tre bracci di trattamento: oltre al placebo, il farmaco di riferimento e il nuovo farmaco. In questi studi l'uso del placebo viene adottato per consentire un'ulteriore validazione del trattamento standard, della cui efficacia ancora si dubita. E' questo il caso dell'Hypericum Depression Trial Study (14) nella depressione maggiore. In questo studio né la sertralina né l'iperico si sono mostrati differenti in maniera statisticamente significativa dal placebo in rapporto alle due misure primarie di *outcome* adottate: la Hamilton Depression Scale (HAM-D) e la Clinical Global Impression Scale (CGI-I). Un effetto su tali scale di valutazione si registrava nel 38.1% dei pazienti in trattamento con iperico, nel 48.6% in quelli in trattamento con sertralina e nel 43.1% nel braccio con placebo. Questi risultati erano difficili da interpretare: alla luce del sorprendentemente alto effetto placebo lo studio era probabilmente sottodimensionato, dal momento che l'ipotesi alla base del test prevedeva un 20% di differenza di risposte complete tra ciascun farmaco e il placebo (15).

Tuttavia, anche se negli studi a tre bracci il comparatore standard risulta non differente dal placebo, si deve considerare che nella pratica clinica corrente i pazienti ricevessero comunque quel farmaco di riferimento. Pertanto la presenza del placebo non aggiunge alcuna nuova informazione, mentre costringe un gruppo di pazienti ad essere privato di qualsiasi trattamento.

A volte un approccio del genere assume caratteri di dubbia eticità. E' questo il caso del dolore acuto grave post-chirurgico in donne sottoposte a isterectomia addominale, che di solito è controllato da successive dosi di analgesici oppioidi. Uno studio che intendeva verificare l'efficacia e la sicurezza del tapentadolo, un farmaco antidolorifico ad azione centrale, includeva una

fase di 72 ore successive all'isterectomia durante la quale le pazienti erano trattate in cieco con tapentadolo (tre dosi), oppure 20 mg di morfina, oppure placebo (16). Qual è lo scopo di lasciare 169 donne su un totale di 854 senza controllo del dolore? L'ipotesi dichiarata dello studio era che almeno un dosaggio di tapentadolo si sarebbe dimostrato superiore rispetto al placebo nel controllo del dolore alle 24 ore.

Ciò che può evitare l'adozione del placebo è la ricerca della superiorità del nuovo farmaco in termini di una sua migliore efficacia o sicurezza rispetto al farmaco di riferimento corrente. In questo caso non c'è alcun bisogno di avere un "braccio" con placebo, perché lo studio dimostrerà se il nuovo farmaco è migliore del trattamento che si considera come standard attuale o di corrente pratica clinica. Ciò che invece richiede la presenza del placebo è il disegno di non-inferiorità. Quando l'efficacia di un nuovo farmaco rispetto a quello esistente viene provata accettando che una sua eventuale inferiorità non superi dei limiti prestabiliti, è importante garantire che i risultati ottenuti con il nuovo farmaco non includano l'area di "attività" del placebo; in altri termini, il nuovo farmaco, anche se inferiore a quello di riferimento, pur entro limiti accettati, deve comunque dimostrarsi superiore al placebo. Nel caso del confronto di nuovi farmaci antidepressivi (SSRI) con i vecchi prodotti "triciclici" non si è voluto affrontare una dimostrazione di superiorità e si è ricorsi allo studio a tre bracci per poter comunque documentare una superiorità rispetto al placebo. In questo modo si sono ingiustamente privati molti pazienti di una terapia adeguata (17).

Esporre pazienti a un test di non-inferiorità, come è stato ribadito dal Comitato Nazionale per la Bioetica, non è etico non solo perché i pazienti non ricevono un trattamento nel gruppo placebo, ma anche perché il *trial* di non inferiorità non riesce a stabilire qual è il "*place in therapy*" del nuovo farmaco rispetto a quelli esistenti (18, 19).

...

Queste tre condizioni sono esempi di come si possa derogare alla Dichiarazione di Helsinki. Purtroppo, in queste situazioni, il legislatore e le autorità regolatorie non rispettano i diritti dei pazienti. La legislazione europea non richiede alcun valore aggiunto per i nuovi farmaci. Pertanto la European Medicine Agency (EMA) può consentire l'accesso al mercato a nuovi farmaci semplicemente sulla base della loro efficacia e sicurezza intrinseche, che come tali possono essere stabilite in confronto con placebo senza alcun bisogno di comparatori attivi. Se la legislazione richiedesse di verificare l'esistenza di un "valore aggiunto", si dovrebbero sempre eseguire studi di superiorità per l'efficacia e/o la sicurezza.

Da parte sua, negli USA, la FDA (Food and Drug Administration) trova difficile interpretare gli studi clinici con controllo attivo (20) in quanto questi studi sono di dimensioni troppo modeste per dimostrare una ragionevole differenza clinica e sono affetti da carenze di ogni tipo che tendono a nascondere le differenze; per di più in assenza di un gruppo placebo un risultato di non differenza nello studio con comparatore attivo può significare che entrambi i farmaci sono efficaci, che nessuno dei due lo è, o semplicemente che lo studio non è in grado di distinguere un farmaco efficace da uno non efficace. In realtà tutti questi problemi sono risolvibili senza la necessità del placebo, purché si impieghi un disegno di superiorità nei confronti di un farmaco già autorizzato e

si prendano precauzioni riguardanti la numerosità dei pazienti, la durata della sperimentazione e soprattutto l'adozione di parametri oggettivi per la valutazione degli effetti.

Nonostante questi presupposti poco incoraggianti, la decisione della FDA di non accettare studi di non inferiorità sugli antibiotici (21) e una simile raccomandazione dell'EMA limitatamente agli studi sui farmaci anti-Parkinson (22) e anti-Alzheimer (23) fanno sperare nella possibilità di ridurre l'uso inappropriato di placebo. Nel frattempo spetta ai Comitati etici garantire che interessi commerciali non prevalgano sul diritto dei pazienti di non essere trattati con placebo quando sia già disponibile un trattamento efficace per una data indicazione terapeutica.

Bibliografia

World Medical Association, *Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects*, Helsinki 1964

Available at:
<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>

European Parliament and the Council European Union, *Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency*, 31 marzo 2004

Available at: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:136:0001:0033:enPDF>

Cummings S.R., San Martin J., McClung M.R., Siris E.S., Eastell R., Reid I.R., Delmas P., Zoog H.B., Austin M., Wang A., Kutilek S., Adami S., Zanchetta J., Libanati C., Siddhanti S., Christiansen C., *Freedom Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis*, in "N. Engl. J. Med.", 2009, 361, pp. 756-65

Kappos L., Radue E.W., O'Connor P., Polman C., Hohlfeld R., Calabresi P., Selmaj K., Agoropoulou C., Leyk M., Zhang-Auberson L., Burtin P., *Freedom Study Group. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis*, in "N. Engl. J. Med.", 2010, 362, pp. 387-401

Giovannoni G. et al., *A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis*, in "N. Engl. J. Med.", 2010, 362, pp. 416-426

Demetri G.D., Van Oosterom A.T., Garrett C.R. et al., *Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial*, in "Lancet", 2006, 368, pp. 329-38

Joensuu H., *Sunitinib for imatinib-resistant GIST*, in "Lancet", 2006, 368, pp. 1303-4

Zinman B., Hoogwerf B.J., Durán García S., Milton D.R., Giaconia J.M., Kim D.D., Trautmann M.E., Brodows R.G., *The effect of adding exenatide to a thiazolidinedione in suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial*, in "Ann. Intern. Med.", 2007, 146, pp. 477-85

Bertelè V., Assisi A., Di Muzio V., Renzo D., Garattini S., *New antirheumatic drugs: any real added value? A critical overview of regulatory criteria for their marketing approval*, in "Eur. J. Clin. Pharmacol.", 2007, 63, pp. 879-889

Ottolenghi L., Bertelè V., Garattini S., *Limits of add-on trials: antirheumatic drugs*, in "Eur. J. Clin. Pharmacol.", 2009, 65, pp. 33-41

Maini R., ST Clair E.W., Breedveld F., Furst D., Kalden J., Weisman M. et al., *Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial*. Attract Study Group, in "Lancet", 1999, 354, pp. 1932–9

Lipsky P.E., Van Der Heijde D.M., ST Clair E.W., Furst D.E., Breedveld F.C., Kalden J.R. et al., *Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis*. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group, in "N. Engl. J. Med.", 2000, 343, pp. 1594–1602

Emea, *European Public Assessment Report on Enbrel. 2000*
Available at:
<http://www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/enbrel/enbrel.htm>

Hypericum depression trial study group, *Effect of Hypericum perforatum (St John's wort) in major depressive disorder: a randomized controlled trial*, in "JAMA", 2002, 287, pp. 1807-14

Kupfer D.J., Frank E., *Placebo in clinical trials for depression: complexity and necessity*, in "JAMA", 2002, 287, pp. 1853-4

Anonymous, *A Randomized, Double-blind, Parallel-arm, Placebo- and Comparator- Controlled Trial of the Efficacy and Safety of Multiple Doses of Immediate-release (IR) CG5503 for Postoperative Pain Following Abdominal Hysterectomy*

Available at:
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00478023?term=active+comparator+AND+placebo+AND+three+arms&recr=Closed&type=Intr&phase=2&rank=7§=X0125>

Barbui C., Violante A., Garattini S., *Does placebo help establish equivalence in trials of new antidepressants?*, in "Eur. Psychiatry", 2000, 15, pp. 1–6

Comitato Nazionale per la Bioetica, *Problemi bioetici negli studi clinici con disegno di non-inferiorità*, 24 aprile 2009

Garattini S., Bertelè V., *Non-inferiority trials are unethical because they disregard patients' interests*, in "Lancet", 2007, 370, pp. 1875-77

US FDA, *Drug study designs*.
Available at:
<http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/RunningClinicalTrials/GuidancesInformationSheetsandNotices/ucm117847.htm>

US FDA, *Non-inferiority stance could slow sinusitis approvals*, in "SCRIP – World Pharmaceutical News", 18 September 2006, Issue 3193, p. 27

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), *Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of Parkinson's disease, CHMP/563/95 Rev.1, 24 July 2008.*

Available at: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/056395en.pdf>

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), *Guideline on medicinal products for the treatment of Alzheimer's disease and other dementias, CPMP/EWP/553/95 Rev.1, 24 July 2008*

Available at: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/055395en.pdf>