

# Editoriale

## Gli end point surrogati

Marco Bobbio

*Divisione Universitaria di Cardiologia, Ospedale Molinette, Torino*

*Key words:*

**Methodology;  
Surrogate end points;  
Evidence-based  
medicine.**

**In order to evaluate the efficacy of a treatment, “minor” end points (the reduction in serum cholesterol, blood pressure, serum creatinine) that have a pathophysiological or statistical relationship with the true end points (reduction in mortality, incidence of myocardial infarction, or surgical procedures) are often adopted. They are called surrogate end points because they are used instead of true end points. In cardiology the results of clinical trials with clofibrate, milrinone, flecainide and more recently with doxazosine have demonstrated that the reduction of a surrogate end point does not correspond to the reduction of mortality. To define a treatment for a patient, clinicians should distinguish surrogate from true end points choosing evidence-based treatments and avoiding those that are supported only by pathophysiological assumptions.**

(Ital Heart J Suppl 2000; 1 (7): 877-879)

Ricevuto il 10 aprile 2000; accettato il 3 maggio 2000.

*Per la corrispondenza:*

Dr. Marco Bobbio

*Divisione Universitaria  
di Cardiologia  
Ospedale Molinette  
Corso Dogliotti, 14  
10126 Torino  
E-mail:  
marcobobbio@libero.it*

Negli ultimi due decenni si è assistito a un importante salto qualitativo nella progettazione di ricerche cliniche condotte su ampie casistiche di pazienti per valutare l'efficacia di un trattamento in termini di riduzione della mortalità, di eventi importanti quali l'infarto miocardico, gli interventi di rivascolarizzazione, le ospedalizzazioni o di miglioramento della qualità della vita. È diventato pertanto cruciale una riflessione sul significato clinico e regolatorio degli eventi che vengono valutati per stabilire l'efficacia di un trattamento.

Nell'impostare un protocollo di una ricerca clinica i ricercatori devono stabilire quali criteri adottare per verificare se il trattamento sperimentale è efficace; non c'è dubbio che vorrebbero poter dimostrare che il trattamento riduce la mortalità o altri eventi gravi e invalidanti (per esempio, l'incidenza di infarto miocardico, di ictus cerebrale, di un intervento chirurgico, di ulcera gastrica, di fratture ossee, o la necessità di iniziare la dialisi renale), ma verificare la riduzione di tali eventi richiede di dover seguire un gran numero di pazienti, per un lungo periodo di anni, in attesa che si possa evidenziare una differente incidenza tra i pazienti trattati e quelli di controllo. Oltretutto si corre il rischio che dopo alcuni anni e parecchi miliardi investiti nella ricerca, si dimostri che la sopravvivenza è del tutto sovrapponibile nei gruppi a confronto. È allora più semplice, più rapido e

spesso più efficace, accontentarsi di dimostrare che un trattamento riduce il colesterolo e non necessariamente l'incidenza di infarto miocardico, la pressione arteriosa e non l'incidenza di ictus, lo spessore delle placche coronariche e non l'incidenza di interventi di bypass aortocoronarici, le epigastralgie e non l'incidenza di ulcera gastrica, il tasso ematico della creatinina e non la necessità della dialisi o infine che aumenta la densità ossea e non il numero di fratture vertebrali e del collo del femore. Tutti questi obiettivi “minori” (la riduzione della colesterolemia, della pressione arteriosa, dello spessore delle placche, delle epigastralgie, della creatininemia e l'aumento della densità ossea) sono appunto definiti “end point surrogati”, perché vengono utilizzati al posto degli “end point veri”<sup>1-3</sup>.

Al medico, che deve decidere se utilizzare un certo farmaco, basta sapere che quel principio attivo agisce nel ridurre un end point surrogato o deve pretendere che il trattamento riduca la mortalità, l'incidenza di eventi gravi e migliori in modo sostanziale la qualità della vita del paziente a cui intende prescriberlo?

### **Perché sono surrogati?**

A prima vista sembra ragionevole pensare che se l'ipercolesterolemia provoca

l'infarto e la morte precoce (come dimostrato da numerosissime ricerche epidemiologiche) ridurre il tasso ematico di colesterolo *debba* ridurre l'incidenza di infarto e prolungare la sopravvivenza. Sembra ragionevole pensare che se la mortalità dopo infarto è maggiore in coloro che hanno all'Holter aritmie ventricolari non sostenute, ridurre la comparsa di tachicardie ventricolari *debba* ridurre il numero di morti improvvise. Sembra ragionevole pensare che se una bassa frazione di eiezione del ventricolo sinistro è il fattore principale che determina la morte, la stimolazione della capacità contrattile del miocardio *debba* migliorare la sopravvivenza. Sembra infine ragionevole che ridurre la pressione arteriosa con qualunque farmaco riduca l'incidenza di eventi cardiovascolari. In biologia non sempre ciò che è ragionevole è anche vero. Questi quattro esempi non a caso ci riportano ai risultati di altrettante ricerche, in cui si era riscontrata (in modo inatteso sulla base delle conoscenze di fisiopatologia allora note) una maggiore mortalità nonostante che si fosse ottenuta un'importante riduzione della colesterolemia con il clofibrate<sup>4</sup>, una riduzione quasi totale delle tachicardie ventricolari con la flecainide<sup>5</sup> e un miglioramento della frazione di eiezione con il milrinone<sup>6</sup>; infine, è stata recentemente interrotta prima del termine una ricerca multicentrica su oltre 40 000 pazienti ipertesi, organizzata dal National Heart, Lung, and Blood Institute, in quanto era stata riscontrata una maggiore incidenza di eventi cardiovascolari nei pazienti trattati con doxazosina, rispetto a quelli trattati con clortalidone, nonostante un analogo effetto sulla riduzione della pressione arteriosa<sup>7</sup>. Se i medici avessero prescritto questi farmaci fidandosi della loro efficacia su end point surrogati, avrebbero provocato una serie di decessi di cui sarebbe stato impossibile individuarne la causa. Prendiamo l'esempio della flecainide: dopo circa 10 mesi di trattamento è stata riscontrata una mortalità del 4.5% dei pazienti trattati con il farmaco e dell'1.2% in quelli trattati con placebo. La differenza di decessi è apparsa importante soltanto perché era stata rilevata nell'ambito di una ricerca clinica randomizzata, controllata e in doppio cieco, in cui tutti i pazienti erano seguiti e tutti gli eventi opportunamente registrati; nessun medico né alcun centro cardiologico avrebbe infatti potuto accorgersi di una differenza del 3.3% tra pazienti trattati e non trattati.

Un end point surrogato può essere considerato un reale sostituto dell'end point vero solo se è in grado di predire in modo inequivocabile l'evento maggiore e se è possibile dimostrare che l'intervento sull'end point surrogato modifica sempre anche l'incidenza dell'evento. C'è chi auspica di abolire il termine surrogato<sup>3</sup> perché nella gran parte dei casi gli end point utilizzati nelle ricerche non sono il vero sostituto dell'end point che interessa modificare. Sono state esemplificate quattro condizioni in cui un end point surrogato può *non* essere un affidabile sostituto dell'end point vero<sup>8</sup>. Innanzitutto quello che viene considerato un end point surrogato è un fattore non coinvolto in modo diretto nel

meccanismo patogenetico della malattia (nonostante la nota relazione tra leucocitosi e processo infettivo, non ha senso proporre un farmaco citotossico per trattare una polmonite). In secondo luogo, l'end point surrogato ha un ruolo patogenetico, ma il modificarlo non determina alcun cambiamento sull'evento finale, in quanto un altro meccanismo fisiopatologico è essenziale per lo sviluppo della malattia (l'ipertrigliceridemia ha un ruolo nel processo aterosclerotico, ma finora non è stato dimostrato che ridurre il solo tasso di trigliceridi riduca l'incidenza di infarto miocardico). In terzo luogo, l'intervento terapeutico agisce su un meccanismo fisiopatologico diverso da quello controllato dall'end point surrogato, che non viene modificato dal trattamento (inizialmente l'efficacia degli agenti antiretrovirali è stata dimostrata sull'aumento dei CD4). Infine, l'efficacia dell'intervento avviene per un'azione contemporanea sull'end point surrogato e sull'evento finale, dando l'illusione che modificando il primo si ottiene anche una riduzione del secondo. Spesso infatti il trattamento fornisce risultati non attesi, indotti da meccanismi d'azione non conosciuti che sono indipendenti dal processo della malattia.

Nel campo dei trattamenti dello scompenso cardiaco si ritiene attualmente che non si possano utilizzare end point surrogati al posto della valutazione diretta del farmaco sulla riduzione dei sintomi o della mortalità<sup>9</sup> e nel campo dell'osteoporosi non ci si possa basare sull'aumento della densità ossea al posto della valutazione della riduzione dell'incidenza di fratture ossee<sup>10</sup>.

### Quale ruolo?

L'uso degli end point surrogati è fondamentale nelle fasi iniziali dello sviluppo di una molecola (le cosiddette ricerche di fase II), quando è indispensabile sapere se quel nuovo principio attivo è in grado di ridurre la pressione arteriosa, ridurre la colesterolemia, ridurre l'escrezione urinaria di proteine, aumentare la densità ossea. Quando invece si passa alla fase della commercializzazione, siccome il nostro scopo di clinici è quello di prolungare la vita dei pazienti e di farli stare meglio e non certo di portare nei limiti della norma alcuni valori ematochimici o alcuni parametri di laboratorio, dobbiamo esser sicuri prima di prescrivere un farmaco, che il singolo principio attivo abbia dimostrato una reale efficacia su end point veri.

Alcuni autori distinguono gli end point surrogati (una variabile biochimica come l'ipercolesterolemia o fisiopatologica come l'ipertensione arteriosa, o una variabile morfologica come l'ipertrofia ventricolare sinistra) dagli end point intermedi, come la frequenza di angina pectoris, i sintomi da iperglicemia, la tolleranza allo sforzo<sup>11</sup>. Questi ultimi non sono esattamente l'end point vero, ma il loro miglioramento rappresenta comunque un traguardo importante nella storia naturale di una malattia e un risultato apprezzabile per i pazienti.

## Conclusioni

Sulla base delle considerazioni che riguardano il ruolo degli end point surrogati la Food and Drug Administration rifiuta di approvare un farmaco quando non si dimostri che l'effetto su un end point surrogato corrisponde alla riduzione di un evento clinico<sup>12</sup> e, sulla base dei risultati dello studio ALLHAT, verranno probabilmente riviste le linee guida riguardanti il trattamento dell'ipertensione, basate sul presupposto, ora smentito, che rispetto alla riduzione degli eventi cardiovascolari sia indifferente il tipo di farmaco usato per ridurre la pressione arteriosa<sup>13</sup>.

È quindi compito dei ricercatori programmare le ricerche in modo da utilizzare il più possibile end point veri o per lo meno intermedi, se desiderano che i risultati possano avere una ricaduta in termini terapeutici e non soltanto un significato esplicativo. È d'altra parte compito dei clinici non affidarsi ai risultati di ricerche su end point surrogati per impostare la terapia ai propri pazienti. In questi anni si è consolidata la pratica di applicare quei trattamenti che hanno una dimostrazione solida (*evidence-based medicine*), evitando di determinare la cura sulla base di implicazioni di tipo fisiopatologico o relazioni di tipo statistico che non hanno ancora avuto una dimostrazione di tipo sperimentale.

## Riassunto

In molte ricerche, per valutare l'efficacia di un trattamento, vengono utilizzati obiettivi "minori" (la riduzione della colesterolemia, della pressione arteriosa, della creatinemia) che hanno un nesso di tipo fisiopatologico o statistico con gli end point veri (la riduzione della mortalità, dell'incidenza di infarto miocardico o di interventi chirurgici). Tali obiettivi vengono definiti end point surrogati, perché sono utilizzati al posto degli end point veri. In cardiologia i risultati delle ricerche con clofibrate, milrinone, flecainide e ultimamente con doxazosina hanno dimostrato che non sempre la riduzione di un end point surrogato corrisponde a una riduzione della mortalità. Per impostare la terapia ai propri pazienti è importante che i clinici sappiano distinguere gli end point surrogati da quelli veri, adottando quei trattamenti che hanno una dimostrazione basata su prove di efficacia (*evidence-based medicine*), evitando

di affidarsi soltanto a implicazioni di tipo fisiopatologico che non hanno ancora avuto una dimostrazione di tipo sperimentale.

*Parole chiave:* Metodologia; End point surrogati; Evidence-based medicine.

## Bibliografia

1. Herson J. The use of surrogate endpoints in clinical trials. *Stat Med* 1989; 8: 403-4.
2. Psaty BM, Weiss NS, Furberg CD, et al. Surrogate end points, health outcomes, and the drug-approval process for the treatment of risk factors for cardiovascular disease. *JAMA* 1999; 282: 786-90.
3. Sobel BE, Furberg CD. Surrogate, semantics and sensible politic policy. *Circulation* 1997; 95: 1661-3.
4. Oliver MF, Heady JA, Morris JN, Cooper J. WHO cooperative trial on primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate to lower serum cholesterol: mortality follow-up. *Lancet* 1980; 2: 379-82.
5. The Cardiac Arrhythmias Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmias suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; 321: 406-12.
6. Packer M, Carter JR, Rodeheffer RJ, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 1468-75.
7. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborators Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosine vs chlorthalidone. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment for Preventing Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2000; 283: 1967-75.
8. Fleming TR, DeMets DL. Surrogate end points in clinical trials: are we being misled? *Ann Intern Med* 1996; 125: 605-13.
9. Lipicky RJ, Packer M. Role of surrogate end points in the evaluation of drugs for heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22 (Suppl A): 179A-184A.
10. Bucher HC, Guyatt GH, Cook DJ, Holbrook A, McAlister FA. Users' guide to medical literature. XIX: Applying clinical trial results. A: How to use an article measuring the effect of an intervention on surrogate end points. *JAMA* 1999; 282: 771-8.
11. Temple R. Are surrogate markers adequate to assess cardiovascular disease drugs? *JAMA* 1999; 282: 790-5.
12. Food and Drug Administration Modernization Act 112, 1997.
13. Lasagna L. Diuretics vs alfa-blockers for the treatment of hypertension. *JAMA* 2000; 283: 1995-6.