

Commento della SIF al documento della SIFaCT intitolato "Equivalenza terapeutica dei nuovi anticoagulanti orali" a firma di Mauro De Rosa, Claudio Marinai e Andrea Messori, pubblicato il 4 marzo 2014

Come autori del Position paper della SIF sui farmaci anticoagulanti, riteniamo di dover a nostra volta commentare il documento della SIFaCT intitolato "Equivalenza terapeutica dei nuovi anticoagulanti orali" a firma di Mauro De Rosa, Claudio Marinai e Andrea Messori e pubblicato il 4 marzo 2014.

Ci ha fatto indubbiamente piacere che SIFaCT si sia riconosciuta pienamente nei contenuti esposti nel documento SIF; il nostro scopo era per l'appunto quello di stilare un documento i cui contenuti fossero il distillato degli studi attualmente disponibili valutati in modo imparziale e basato sulle evidenze così come una società scientifica di lunga tradizione come la SIF è abituata a fare.

Saremmo personalmente anche contenti di poter trovare delle modalità di collaborazione tra le due società nell'ambito della valutazione della equivalenza terapeutica o, come meglio specificato, della sovrapponibilità terapeutica.

La definizione di equivalenza terapeutica è secondo noi inapplicabile al caso di specie in quanto si può parlare di equivalenza terapeutica solo nel caso di farmaci che abbiano lo stesso profilo clinico e lo stesso profilo di sicurezza quando somministrati a pazienti secondo le indicazioni autorizzate.

Nel nostro documento a pag. 28 si riporta: 'Importante è premettere che nessun trial clinico ha finora confrontato in maniera diretta randomizzata il profilo di efficacia e sicurezza dei diversi NOAC approvati o in corso di approvazione, in FANV, TEV acuto, profilassi secondaria di TEV o profilassi ortopedica primaria. Coerentemente, nessuna linea guida di diverse associazioni internazionali (cardiologiche, internistiche, ortopediche) esprime preferenza per un particolare anti-Xa e/o anti-IIa, proprio per: a) mancanza di confronti diretti, b) diversità di criteri di inclusione o caratteristiche cliniche delle popolazioni reclutate in ciascuno studio, anche nell'ambito della stessa patologia; c) diversità dei bracci di controllo (tempi di somministrazione di eparine, TTR per warfarin). Pertanto alcuni tentativi fatti in tal senso (34) non sono supportati da evidenze. Il tentativo di paragonare i diversi NOAC per efficacia e sicurezza viene esplicitamente definito come 'LOW QUALITY' da diverse linee guida internazionali (94-97). Alcune linee guida come ad esempio quelle dell'ACCP del 2012, dichiarano esplicitamente che il fatto che venga menzionato un particolare NOAC rispetto a quelli sperimentati o in corso di sperimentazione in fase III non riflette un concetto di superiorità o una preferenza, ma soltanto l'accessibilità sul mercato di un NOAC rispetto ad altri ancora in fase di approvazione/sviluppo al tempo della stesura delle linee guida (97).'

Le recentissime raccomandazioni del Subcommittee of the American Academy of Neurology (*Neurology* 2014;82:716-724) in relazione alla prevenzione dello stroke nella fibrillazione atriale nonvalvolare confermano la raccomandazione all'uso dell'uno o dell'altro anticoagulante in funzione delle caratteristiche cliniche del paziente e del suo rischio emorragico.

SIFaCT sostiene invece che esista una equivalenza terapeutica tra i vari anticoagulanti: "i NAO sono sovrapponibili sotto il profilo terapeutico" con la conseguenza che possano essere inseriti in una categoria terapeutica omogenea con l'obiettivo di indire gare regionali ad evidenza pubblica con lotti basati sulla sovrapponibilità terapeutica.

La SIF ritiene che si debba avere cautela anche per la sicurezza dei pazienti, perché la conclusione di “sovrapposizione” cui giunge SIFaCT si basa sulle evidenze scientifiche derivanti da meta-analisi a rete o network meta-analisi (NMA). Le NMA sono procedure che permettono di fare inferenza sull’efficacia/sicurezza tra due farmaci/interventi valutando il confronto tra questi anche quando i confronti risultano indiretti, come per i NOAC. Le NMA sono importanti ma la loro conduzione deve essere rigorosa, devono essere considerati i limiti di questa metodologia e pertanto risultati deve essere interpretati con cautela, sulla base del loro livello di evidenza (Mills EJ et al Demystifying trial networks and network meta-analysis. *BMJ*. 2013,14;346:f2914.; Song F et al Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study. *BMJ*. 2011,16;343:d4909; Jansen JP et al, Indirect Treatment Comparison/Network Meta-Analysis Study Questionnaire to Assess Relevance and Credibility to Inform Health Care Decision Making: An ISPOR-AMCP-NPC Good Practice Task Force Report. *Value Health*. 2014;17:157-73) In particolare, è di primaria importanza valutare se i trattamenti sono connessi in maniera diretta o indiretta, e soprattutto quali confronti sono sovra-rappresentati o sotto-rappresentati. Una geometria sbilanciata (ad esempio quando un confronto è presente in un numero di studi significativamente superiore rispetto ad un altro confronto) compromette la validità della NMA. In una NMA oltre alla valutazione dell’eterogeneità tra studi per ciascun confronto è importante l’eterogeneità tra confronti. L’eterogeneità tra studi può riflettersi nell’eterogeneità statistica, quella tra confronti può riflettersi nella discrepanza (o incoerenza/inconsistenza) tra la stima “diretta” e quella “indiretta”. Nel caso in cui si osservi eterogeneità o incoerenza bisogna interpretare i risultati della NMA con cautela, spiegare il motivo della sua esistenza o ammettere la casualità del risultato. Un ultimo punto riguarda i metodi per ottenere le stime riassuntive mediante modelli ad effetti random o fissi. L’utilizzo di un metodo o dell’altro si riflette maggiormente nell’ampiezza dell’intervallo di confidenza della stima riassuntiva. La conclusione di “equivalenza” cui giunge SIFaCT si basa sul metodo dei “margin di equivalenza”, ovvero sull’inclusione o meno dell’intervallo di confidenza della stima riassuntiva in un determinato intervallo definito a priori su base arbitraria, quindi le conclusioni potrebbero essere metodo-dipendenti piuttosto che riflettere un dato reale.

A nostra conoscenza i dati finora disponibili documentano un profilo di sicurezza disomogeneo che richiede di essere valutato con estrema attenzione nel mondo reale. Su questo punto sembra d’accordo anche SIFaCT che, nella “PROPOSTA DI COLLABORAZIONE SIFACT – SIF NELL’AMBITO DELLA VALUTAZIONE DELL’EQUIVALENZA TERAPEUTICA” (pag 5) afferma testualmente: A differenza di quanto detto per l’endpoint di efficacia, i risultati dell’equivalenza relativi alla sicurezza (valutata come incidenza di emorragie intracraniche) non portano a risultati orientati nella medesima direzione soprattutto perché la dispersione del dato è molto maggiore.

Per le ragioni sopra ricordate riteniamo che non sia corretto sostenere l’equivalenza terapeutica dei nuovi anticoagulanti in quanto basata solo su confronti indiretti, (con tutti i limiti sopra esplicitati) e non dimostrata da studi di confronto diretto; la equivalenza o sovrapposibilità terapeutica (sia sul versante dell’efficacia che della sicurezza) potrà essere dimostrata solo attraverso studi di confronto diretto e, in second’ordine, con il disegno di adeguati registri o studi osservazionali tesi a valutare nella pratica clinica la loro efficacia e sicurezza comparativa.

A cura di Liberato Berrino, Alessandro Mugelli, Bianca Rocca, Elena Tremoli