

Il mondo al contrario

Claudio Borghi
Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna

La medicina tradizionale basa le sue scelte e soluzioni terapeutiche sulla dimostrazione della efficacia dei farmaci quale emerge dai risultati degli studi clinici controllati che selezionano le molecole più efficaci e dettano la strategia di impiego nei pazienti in cui si presume una maggiore efficacia. Nell'ambito di questa strategia di condotta è possibile identificare due filoni di ricerca. Il primo finalizzato a mettere a confronto una nuova molecola con un trattamento di controllo (solitamente placebo o farmaco attivo) che cambia a secondo che lo scopo sia quello di dimostrare la efficacia del nuovo farmaco come valore assoluto o come una stima relativa rispetto ad altre soluzioni che hanno già dimostrato la loro efficacia. La seconda opzione è quella del cosiddetto *add-on treatment* (tipica degli studi di fase III-IV) nel quale il trattamento in studio si aggiunge a quelli che hanno dimostrato la loro efficacia precedentemente in una certa tipologia di pazienti e che quindi stima non la efficacia assoluta di una molecola, ma la capacità di potere determinare un ulteriore incremento del beneficio clinico rispetto alla terapia consolidata. Questi ultimi studi rispondono al principio che dal punto di vista etico ogni paziente deve ricevere la migliore terapia disponibile per la sua patologia ed il nuovo che arriva deve dimostrare di sapere aggiungere una ulteriore fetta di vantaggio clinico in termini prognostici. Quest'ultimo aspetto, quantunque corretto in termini di metodo, alimenta però un fenomeno svantaggioso che è quello della polifarmaco terapia che oggi impera nel trattamento di quasi tutte le malattie cronic-degenerative e che è alla base della scarsa aderenza terapeutica e dell'impatto limitato del trattamento rispetto alle attese prevedibili sulla base del razionale farmacologico. Un esempio palese del risultato che si ottiene utilizzando trial di *add-on* sono le attuali linee guida ESC-EAS che suggeriscono come l'approccio alla ipercolesterolemia si debba avvalere innanzitutto di una statina, poi della combinazione con ezetimibe, poi della somministrazione di un inibitore di PCSK (anticorpi monoclonali o siRNA) con la eventuale soluzione

diversiva della somministrazione di acido bempedoico nei pazienti intolleranti al trattamento con statine (e/o ezetimibe). Tuttavia se si osservano i risultati di alcuni degli studi di efficacia basati su farmaci inibitori della proteina PCSK9 si può notare come la loro efficacia in termini di riduzione sia assolutamente comparabile nei soggetti che assumono o non assumono un contemporaneo trattamento con statine o altri ipolipemizzanti. Tutto ciò fa ipotizzare che il meccanismo di azione dei farmaci biologici inglobi, almeno parzialmente, quello delle statine la cui efficacia è infatti parzialmente limitata dalla attivazione dei meccanismi che sottendono al rilascio della proteina PCSK9 in grado di antagonizzare parzialmente l'effetto delle statine riducendo la disponibilità di recettori per le LDL a livello epatico. Lo stesso vale per la somministrazione sequenziale di statine ed ezetimibe, il cui bersaglio terapeutico (proteina NCP1L1) risulta aumentare la sua espressione nei pazienti trattati con statine. Da ciò consegue la possibilità che un ribaltamento a 360° di sequenze di somministrazione di farmaci, anche se non sostenuto da evidenze basate sulla metodologia trialistica potrebbe risultare in un maggiore successo terapeutico o in un successo comparabile a fronte dell'impiego di un minore numero di farmaci con evidenti vantaggi sul piano pratico. In particolare, appare evidente come la somministrazione di un farmaco inibitore della proteina PCSK9 con ricorrenza mensile (anticorpi) o semestrale (siRNA) potrebbe (dovrebbe?) rappresentare la scelta iniziale in grado di ridurre i livelli di LDL nella maggior parte dei pazienti per la assenza di meccanismi di antagonismo diretto (forse solo un modesto contributo da NCP1L1) e sulla base della risposta iniziale a tale trattamento si potrebbe predisporre la somministrazione delle altre classi di farmaci efficaci sul profilo lipidico. Il vantaggio sarebbe clinico, individuale ed economico perché, nonostante il maggiore impegno in termini di costi, si potrebbe recuperare buona parte del maggiore onere di investimento con la maggiore efficacia preventiva che deriverebbe dal miglioramento della aderenza

terapeutica e la minore incidenza di eventi indesiderati. Un esempio parziale della logica di impiego terapeutico di strategie più omnicomprensive è quello che deriva dai risultati dello studio PARADIGM-HF nel quale la somministrazione di sacubitril-valsartan nei pazienti con scompenso cardiaco a ridotta frazione di eiezione è risultata più efficace in termini di prognosi *quod vitam* rispetto all'ACE-inibitore dimostrando come una strategia che includa nel suo meccanismo d'azione anche farmaci di assoluto riferimento possa essere scalzata con successo avendo il coraggio di valutare la presenza di aree di *overlapping* terapeutico e di scegliere in prima istanza quella, tra le diverse opzioni che si è dimostrata in grado di coprire la maggiore area di rischio definita sui principi della base meccanicistica delle malattie.

Sembra possibile ipotizzare che dopo mezzo secolo di sviluppo di disegni per studi clinici finalizzati a verificare quale possa essere la tenuta di strategie additive nei confronti dello stesso quadro clinico di base, oggi possa essere possibile ipotizzare anche interventi che potremmo definire *upside-down* (Figura 1) nei quali soluzioni terapeutiche a più ampio spettro siano in grado di rappresentare la base e non il vertice di strategie farmacologiche complesse la cui complessità potrebbe tuttavia trovare una possibile soluzione attraverso il ricollocamento sequenziale di soluzioni il cui principio di

Il concetto di *upside-down*



Figura 1

fondo sia la integrazione più appropriata tra meccanismo di malattia e meccanismo d'azione farmacologico. Tutto ciò implica naturalmente il controllo della spesa farmacologica proponendo che la inversione di priorità e quindi di base imponibile di pazienti, debba accompagnarsi ad un ridimensionamento della strategia dei prezzi con il risultato finale di un effetto terapeutico più efficiente ed un controllo della spesa più adeguato.