

Chiusura anticipata dello studio



COMPACT-2

(**COM**bining Plasma-filtration and **Adsorption Clinical Trial-2**)

**Efficacia e sicurezza della CPFA ad alte dosi
(plasmafiltrazione associata ad adsorbimento)**

nello shock settico in Terapia Intensiva

[clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01639664): NCT01639664

lunedì 23 ottobre 2017

Quadro di riferimento

Il COMPACT-2 è uno studio clinico randomizzato multicentrico, disegnato per valutare se l'utilizzo della CPFA (Coupled Plasma Filtration Adsorption) ad alte dosi, in aggiunta alla pratica clinica corrente, riduca la mortalità ospedaliera dei pazienti con shock settico ricoverati in Terapia Intensiva. La CPFA è una tecnica depurativa extracorporea in grado di adsorbire un'ampia gamma di mediatori dell'infiammazione, la cui alterata regolazione è considerata alla base dello shock settico.

Lo studio si configura come progetto indipendente ed è condotto dal GIVITI (Gruppo italiano per la Valutazione degli interventi in Terapia Intensiva), un grande network di ricerca collaborativa che ha come obiettivo la valutazione e il miglioramento dell'assistenza nei reparti di terapia intensiva.

Lo studio COMPACT-2 è stato indotto da un progetto precedente, denominato COMPACT, che aveva lo stesso obiettivo di valutare l'efficacia della CPFA nello shock settico e che era stato interrotto prematuramente per futilità. In quello studio, un elevato numero di problemi tecnici relativi alla metodica aveva impedito di raggiungere un adeguato volume di plasma trattato con CPFA in molti pazienti. In quel contesto, un'analisi per sottogruppi prevista dal protocollo aveva generato l'ipotesi secondo cui la CPFA avrebbe potuto essere efficace nel ridurre la mortalità dei pazienti, a condizione che venisse trattato un alto volume di plasma.

Per migliorare la fattibilità della metodica e facilitare così il raggiungimento di elevati volumi di plasma trattato con CPFA, nel progetto COMPACT-2 è stata utilizzata una nuova macchina, Amplya (Bellco®), nonché l'anticoagulazione regionale con citrato.

Lo studio è stato concepito secondo un disegno adattativo, con due momenti intermedi di valutazione dei risultati,

Centro di Coordinamento GiViTI

IRCCS - Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri"

Villa Camozzi, via GB Camozzi 3 - 24020 Ranica (Bergamo)

tel. +39 035 4535313 - fax +39 035 4535354 - e-mail: giviti@marionegri.it - Sito: www.giviti.marionegri.it

propedeutici alla sua prosecuzione: il primo sulla reale fattibilità della metodica nel trattare alti volumi di plasma, il secondo sulla capacità di aumentare il numero di giorni liberi da shock settico. L'analisi finale si basava sulla mortalità alla dimissione dall'ultimo ospedale di trasferimento. L'obiettivo era di randomizzare 350 pazienti in 15 reparti, una dimensione sufficiente a cogliere una riduzione di mortalità associata alla CPFA del 32%.

Analisi ad interim

Durante la valutazione della prima fase dello studio sulla fattibilità della metodica, sono stati osservati alcuni decessi precoci in corso di CPFA, che hanno indotto il comitato esterno per il monitoraggio dei dati e della sicurezza (EDSMC) a richiedere un'analisi ad interim non pianificata sulla sicurezza.

Il GiVITI ha così anticipato l'analisi prevista per metà studio (166 pazienti) sulla mortalità alla dimissione dall'ultimo ospedale (endpoint primario dello studio). L'analisi è stata effettuata sui pazienti reclutati (113 in totale, 106 dei quali avevano l'esito in terapia intensiva e 103 quello all'ultimo ospedale di trasferimento) secondo il principio di assegnazione per *intention to treat*. I risultati sono riportati nella tabella sottostante:

	Controlli	CPFA	TOTALE
Sopravvissuti	27 (.587)	23 (.404)	50 (.485)
Deceduti	19 (.413)	34 (.596)	53 (.515)
TOTALE	46	57	103
mancanti	4	6	10

Fisher's exact test, $p = 0.07631$

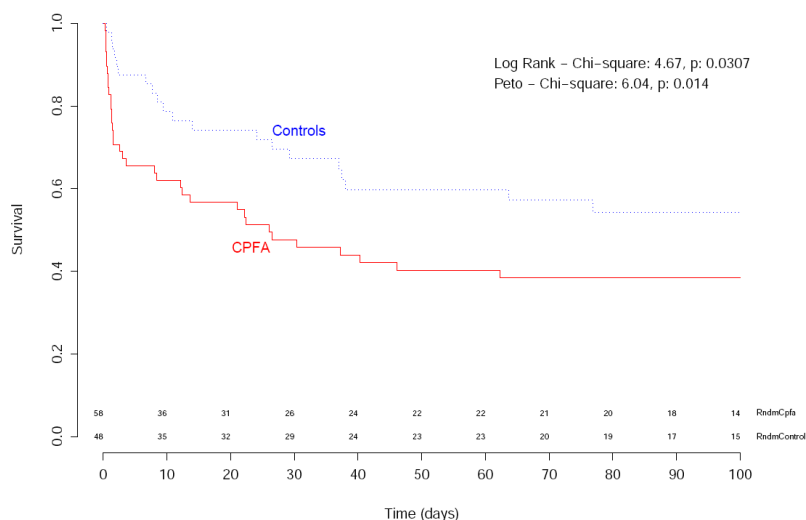
In seguito ad una esplicita richiesta del EDSMC, è stata realizzata una seconda analisi sulla mortalità a 3 giorni dalla randomizzazione, sempre secondo il principio di *intention to treat*:

	Controlli	CPFA	TOTALE
Sopravvissuti	42 (.875)	39 (.672)	81 (.764)
Deceduti	6 (.125)	19 (.328)	25 (.236)
TOTALE	48	58	106
mancanti	2	5	7

Fisher's exact test, $p = 0.02074$

Per analizzare più correttamente l'andamento della mortalità, è stata effettuata anche un'analisi della sopravvivenza, utilizzando sia il log-rank test che il test di Peto:

COMPACT 2 (updated to 05/10/2017)



Il GiViTI, in collaborazione con l'EDSMC, ha effettuato ulteriori analisi, mirate principalmente a valutare la possibile presenza sia di sbilanciamenti nella gravità dei pazienti tra i due bracci di studio sia di un possibile effetto centro, che potessero spiegare i risultati ottenuti. Entrambe queste ipotesi sono state escluse. Sono stati comunque sviluppati due modelli multivariati al fine di aggiustare per la presenza di eventuali confonditori: una regressione logistica sulla mortalità all'ultimo ospedale (endpoint primario) e un modello Cox (più potente in questa fase dello studio). In entrambi i casi, la stima dell'effetto del trattamento è stata aggiustata tenendo conto del massimo numero possibile di covariate (evitando l'overfitting). L'OR aggiustato del trattamento (rispetto al braccio controllo) proveniente dalla regressione logistica è risultato pari a 2.1 (95% CI: 0.7 – 6.6, $p = 0.19$), l'HR aggiustato proveniente dal modello di Cox pari a 2.5 (95% CI: 1.4 – 4.4, $p = 0.002$).

Conclusioni

Le analisi ad interim richieste dal EDSMC hanno mostrato una maggiore mortalità nel gruppo trattato con CPFA rispetto al gruppo di controllo, in particolare nei primi giorni di trattamento. Sebbene il numero di pazienti trattati sia relativamente ridotto, i risultati fanno pensare che, nei pazienti con shock settico, possa esservi un danno o un peggioramento della condizione clinica associato all'utilizzo della CPFA.

Per questo motivo **lo studio COMPACT-2 viene interrotto a far data dal 23/10/2017**. Questo significa che **nessun nuovo paziente dovrà essere randomizzato nello studio**.

La CPFA deve essere interrotta per i pazienti eventualmente già randomizzati e ancora in trattamento.

I ricercatori coinvolti nello studio COMPACT-2 raccoglieranno ulteriori dati per cercare di comprendere il motivo di questo risultato imprevisto.

Nel frattempo, **il GiViTI raccomanda di non utilizzare la CPFA per il trattamento dei pazienti affetti da shock settico.**