

# I risultati dello studio LEADER: evidenze attuali e prospettive di ricerca

Edoardo Mannucci

*SODc Diabetologia, Università degli Studi, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze*

The LEADER study is a trial performed to demonstrate the cardiovascular safety of the glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist liraglutide. The study was performed on patients with type 2 diabetes and high cardiovascular risk, mostly with prior cardiovascular events. Although the primary goal was the demonstration of non-inferiority versus placebo, the LEADER study revealed a significant reduction of the overall incidence of major cardiovascular events, as well as a reduction of all-cause and cardiovascular mortality. A trend toward a reduction, although not statistically significant, was also observed for the incidence of myocardial infarction, stroke, and hospitalization for heart failure. Even though it was designed for safety purposes, the LEADER study provided a demonstration that liraglutide treatment is associated with a relevant reduction of cardiovascular risk. These results support the use of the drug as one of the treatments of choice in patients with diabetes and prior cardiovascular events. Recently, similar results have been observed with another GLP-1 receptor agonist, semaglutide, whereas another component of the class, lixisenatide, failed to show any differences in comparison with placebo. Overall, these results raise interesting questions on similarities and differences across GLP-1 receptor agonists, as well as on potential mechanisms responsible for cardiovascular protection during liraglutide treatment.

**Key words.** Cardiovascular disease; Diabetes mellitus; GLP-1; Mortality.

G Ital Cardiol 2016;17(12 Suppl 2):285-315

## LO STUDIO LEADER

### Le attese

Lo studio LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) è uno dei tanti trial di outcome cardiovascolare su farmaci per il diabete, condotti per soddisfare un requisito regolatorio imposto dalla Food and Drug Administration americana. Come è noto, da alcuni anni, per mantenere l'autorizzazione alla commercializzazione negli Stati Uniti, i nuovi farmaci per il diabete devono dimostrare la propria sicurezza cardiovascolare. In particolare, si richiede che, relativamente all'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori, il farmaco in studio non sia inferiore al placebo, con un margine superiore dell'intervallo di confidenza che non superi 1.30, in un trial specifico o in una metanalisi di trial condotti su popolazioni ad alto rischio<sup>1</sup>.

Lo studio LEADER è disegnato come un tipico studio di sicurezza, il cui obiettivo principale è dimostrare che il trattamento non determina effetti negativi sul piano cardiovascolare<sup>2</sup>. Rispetto agli studi di efficacia (cioè, costruiti per dimostra-

re la capacità del farmaco di ridurre l'incidenza degli eventi), i trial di sicurezza cardiovascolare si caratterizzano per quattro punti principali:

- l'analisi principale è di non inferiorità; ciò significa che anche la numerosità campionaria è calcolata per la non inferiorità, e non per la superiorità;
- i criteri di inclusione sono costruiti per favorire l'arruolamento di pazienti ad alto rischio, che hanno maggiori probabilità di eventi avversi, e non dei pazienti che teoricamente potrebbero avere la maggior probabilità di ricevere beneficio dal trattamento. La maggior parte degli esperti, per evidenziare un potenziale beneficio, sceglierebbe di arruolare pazienti meno compromessi rispetto a quelli dei trial di sicurezza;
- si tende ad arruolare un numero di pazienti relativamente alto, per raggiungere più rapidamente il numero desiderato di eventi. Nei trial di efficacia, invece, si programma lo studio in maniera tale da avere una durata sufficiente da osservare i benefici terapeutici – che è verosimilmente più lunga;
- il farmaco viene aggiunto alla terapia preesistente per il diabete, e questa può essere liberamente modificata nel corso del trial. Agli sperimentatori viene anzi raccomandato di modificare, se necessario, il trattamento concomitante, in maniera da mantenere in tutti i pazienti un buon controllo glicemico. Idealmente, questo sistema tende a minimizzare le differenze di glicemia ed emoglobina glicata tra farmaco e placebo, in modo da osservare meglio eventuali effetti negativi del farmaco al netto dal beneficio derivante dalla riduzione della glicemia, siccome il miglioramento del compenso glicemico produce qual-

© 2016 Il Pensiero Scientifico Editore

L'autore dichiara di aver ricevuto compensi per consulenze e relazioni e finanziamenti per progetti di ricerca da Eli Lilly, Novo Nordisk e Sanofi-Aventis.

La pubblicazione di questo articolo è stata realizzata con la collaborazione di Airon Communication e supportata da un contributo non condizionante di Novo Nordisk.

Per la corrispondenza:

**Prof. Edoardo Mannucci** SODc Diabetologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Padiglione Ponte Nuovo, Via delle Oblate 4, 50134 Firenze  
e-mail: edoardo.mannucci@unifi.it

che effetto favorevole sull'incidenza complessiva di eventi cardiovascolari<sup>3</sup>.

Nel complesso, quindi, nei trial di sicurezza cardiovascolare si valuta l'effetto del farmaco su una popolazione poco suscettibile a mostrare benefici, per un tempo relativamente breve e annullando gli effetti favorevoli del miglioramento della glicemia. In queste condizioni, è poco probabile osservare una riduzione significativa degli eventi<sup>4</sup>.

D'altro canto, l'analisi degli eventi cardiovascolari osservati nei trial di fase 2 e 3 con liraglutide (cioè nell'insieme dei trial più piccoli, con endpoint metabolico, condotti durante lo sviluppo del farmaco) aveva dato risultati incoraggianti, con una tendenziale riduzione degli eventi<sup>5</sup>. Risultati analoghi sono stati riportati, per analisi simili, con altre due molecole della classe, dulaglutide ed exenatide<sup>6,7</sup>, ma non con albiglutide<sup>8</sup>. In una metanalisi comprendente tutti gli agonisti del *glucagon-like peptide-1* (GLP-1), prima della pubblicazione dei trial cardiovascolari (e quindi includendo solo trial con endpoint metabolico), si era addirittura osservata una riduzione significativa di eventi cardiovascolari maggiori nei confronti con placebo<sup>9</sup>. L'insieme di questi dati, sintetizzato nella Figura 1, poteva giustificare un certo ottimismo nelle attese. Peraltro, analoghi risultati negli studi precoci erano stati ottenuti anche con gli inibitori della dipeptidil peptidasi-4 (DPP4)<sup>10-15</sup>, ma in quel caso non sono stati confermati dai trial di outcome cardiovascolare disponibili<sup>16-18</sup>, come indicato nella Figura 2.

**I risultati**

Lo studio LEADER è uno dei più grandi (9340 pazienti) e più lunghi (3.8 anni di follow-up medio) tra gli studi di sicurezza cardiovascolare condotti sui nuovi farmaci per il diabete di tipo 2. La popolazione studiata era costituita principalmente da pazienti con pregressi eventi cardiovascolari maggiori, ma esisteva anche un piccolo sottogruppo di partecipanti con fattori di rischio multipli, ma senza eventi pregressi. Nel trial, la liraglutide e il placebo venivano aggiunti solitamente ad altre terapie preesistenti per il diabete (generalmente metformina, sulfaniluree

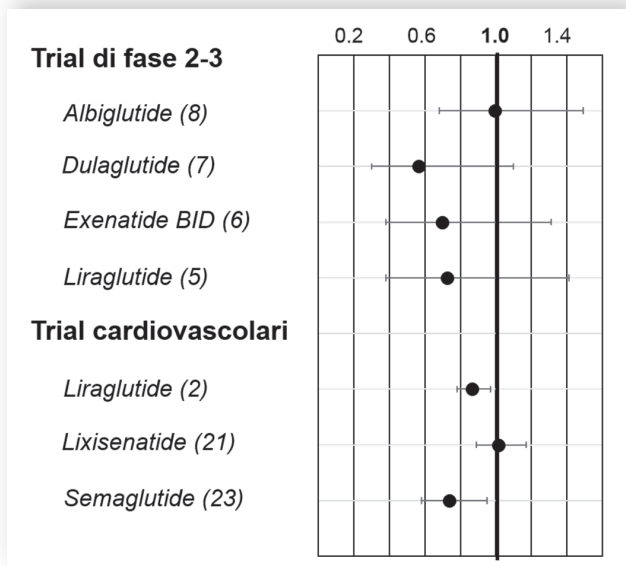
e/o insulina). Nel corso del trattamento, si osservavano riduzioni significative, rispetto al braccio di controllo, di emoglobina glicata (-0.3%), pressione arteriosa e peso corporeo; inoltre, si verificava anche un piccolo aumento della frequenza cardiaca<sup>2</sup>. Tutti questi effetti sono in linea con quanto era stato precedentemente osservato nei trial di fase 2 e 3<sup>9,19</sup>.

L'endpoint primario era un composito di mortalità cardiovascolare, infarto non fatale e ictus non fatale. L'analisi principale di non inferiorità dimostrava l'assoluta sicurezza del farmaco per gli eventi cardiovascolari maggiori. Inoltre, nell'analisi secondaria predefinita di superiorità, si osservava una riduzione significativa di eventi rispetto al placebo. Riduzioni significative si osservavano anche per la mortalità totale e cardiovascolare, mentre per infarto, ictus e ricoveri per scompenso cardiaco si rilevavano trend verso la riduzione, quantitativamente non dissimili dall'endpoint primario, che non raggiungevano la piena significatività statistica a causa del numero più basso di eventi<sup>2</sup>. Tutti questi risultati sono riassunti nella Tabella 1.

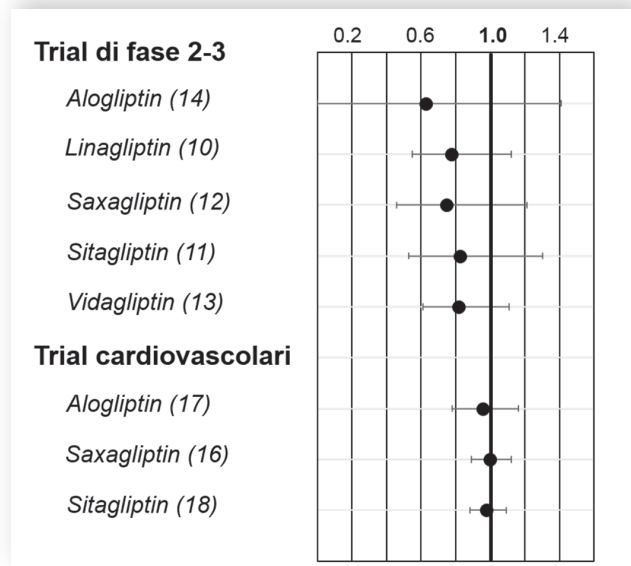
Nelle analisi per sottogruppo, l'effetto favorevole di liraglutide sembrava essere più evidente nei pazienti con pregressi eventi cardiovascolari rispetto a quelli in prevenzione primaria; questi ultimi, però, oltre ad essere decisamente più anziani e con maggior durata di diabete, erano anche troppo poco numerosi per trarre conclusioni su questo punto.

Un trial di queste dimensioni e durata è una fonte di informazioni preziosa anche per altri parametri di sicurezza. Nello studio LEADER, non si è osservato alcun incremento delle pancreatiti o dei tumori pancreatici, ridimensionando le precedenti preoccupazioni sugli agonisti del GLP-1 a questo riguardo.

Tra gli endpoint secondari che meritano di essere ricordati, ci sono anche quelli microvascolari. Nei pazienti trattati con liraglutide, si è osservata una riduzione della nefropatia (un endpoint composito di albuminuria e aumento della creatinina), che apre prospettive interessanti riguardo a possibili effetti specifici del farmaco nella prevenzione del danno renale indotto dall'iperglicemia cronica.



**Figura 1.** Hazard ratio per gli eventi cardiovascolari maggiori nei trial con agonisti recettoriali del GLP-1.



**Figura 2.** Hazard ratio per gli eventi cardiovascolari maggiori nei trial con inibitori della dipeptidil peptidasi-4.

**Tabella 1.** Risultati principali dello studio LEADER<sup>2</sup>.

Endpoint	HR [IC 95%]
Endpoint primario <sup>a</sup>	0.87 [0.78-0.97]
Mortalità totale	0.85 [0.74-0.97]
Mortalità cardiovascolare	0.78 [0.66-0.93]
Infarto del miocardio	0.86 [0.73-1.00]
Ictus	0.86 [0.71-1.06]
Ricovero per scompenso cardiaco	0.87 [0.73-1.05]
Complicanze microvascolari <sup>b</sup>	0.84 [1.73-1.97]

HR, hazard ratio; IC, intervallo di confidenza.

<sup>a</sup>composito di mortalità cardiovascolare, infarto non fatale e ictus non fatale.

<sup>b</sup>composito di nefropatia e retinopatia.

### L'interpretazione

Non accade spesso che un trial disegnato per la sicurezza riesca a dimostrare un effetto favorevole del farmaco in studio. Il LEADER ci fornisce una solida evidenza che la liraglutide riduce la morbilità e la mortalità cardiovascolare nei pazienti con diabete di tipo 2 e pregressi eventi, ed è quindi efficace in prevenzione secondaria. Per le considerazioni che abbiamo fatto in precedenza, è ragionevole pensare che lo studio LEADER, essendo stato disegnato per verificare la sicurezza del farmaco, sottostimi l'efficacia di liraglutide nella prevenzione delle malattie cardiovascolari. Da ciò deriva l'inevitabile conseguenza clinica che liraglutide deve essere sempre presa in considerazione nel trattamento del diabete di tipo 2 nei pazienti con pregressi eventi.

Un trial come il LEADER, inevitabilmente, oltre a dare molte risposte genera altrettante nuove domande. Un primo quesito riguarda l'estensione dell'ambito di applicabilità dei risultati. Sul piano stretto dell'evidenza, la riduzione degli eventi è stata osservata in pazienti con pregressi eventi cardiovascolari. Dobbiamo però chiederci se una simile riduzione del rischio relativo di eventi e di morte cardiovascolare si osservi anche in prevenzione primaria. La numerosità del campione di pazienti senza pregressi eventi inclusa nel LEADER è troppo piccola per trarre conclusioni al riguardo; oltretutto, essa era composta da pazienti più anziani e con maggior durata di diabete rispetto al resto del campione. Gli effetti favorevoli degli agonisti del GLP-1 sui fattori di rischio cardiovascolare (peso, pressione arteriosa, quadro lipidico, ecc.) si osservano anche in pazienti senza una storia di malattia cardiovascolare<sup>9,20</sup>; sarebbe quindi logico pensare che la protezione cardiovascolare si estenda anche ai pazienti diabetici in prevenzione primaria. Possiamo anche osservare che, nello studio LEADER, la differenza di emoglobina glicata tra i gruppi di trattamento era molto piccola e certamente non tale da giustificare, da sola, una diminuzione significativa della morbilità e mortalità cardiovascolare. Siccome tutti gli altri effetti favorevoli degli agonisti del GLP-1, ad eccezione della riduzione della glicemia, si osservano anche in soggetti non diabetici<sup>20</sup>, è plausibile che la protezione cardiovascolare possa estendersi anche ai pazienti obesi senza diabete, nei quali la liraglutide è indicata per la perdita di peso.

Una seconda questione concerne i meccanismi responsabili della riduzione di eventi cardiovascolari durante il trattamento con liraglutide. Abbiamo già citato in precedenza alcuni dei fattori di rischio cardiovascolare che il trattamento con ago-

nisti del GLP-1 modifica favorevolmente, quali la glicemia, il peso corporeo e la pressione arteriosa; a questi si aggiungono piccoli, ma non irrilevanti, effetti positivi sul quadro lipidico. Un'ampia mole di studi sperimentali, prevalentemente in modelli animali, indica che il GLP-1 e i suoi agonisti recettoriali agiscono direttamente anche sui vasi, migliorando la funzione endoteliale, e sul miocardio. In quest'ultima sede, migliorano la funzione di pompa e rendono i miocardiociti più resistenti al danno ischemico<sup>20</sup>. Tutti questi fattori potrebbero teoricamente concorrere alla riduzione della morbilità e mortalità cardiaca.

Un tema di immediato interesse clinico è la natura farmaco-specifica o classe-specifica della protezione cardiovascolare osservata con liraglutide nello studio LEADER. Ad oggi, sono disponibili i risultati di due trial di sicurezza cardiovascolare condotti con altre molecole della classe: lixisenatide e semaglutide. Nel trial con lixisenatide, condotto in pazienti con recente sindrome coronarica acuta, il farmaco si è dimostrato sicuro, ma non ha apportato alcun beneficio in termini di eventi cardiovascolari<sup>21</sup>. Al contrario, in un trial condotto in pazienti abbastanza simili per caratteristiche a quelli del LEADER, la semaglutide ha determinato un'ampia e significativa riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori<sup>22</sup>. Purtroppo, non disponiamo di analisi combinate di eventi negli studi di fase 2 e 3 né per lixisenatide né per semaglutide, il cui profilo cardiovascolare ci è quindi noto, al momento, soltanto dai due trial sopra citati. È possibile che le differenze tra i tre trial (Figura 1) dipendano dalle caratteristiche dei pazienti (recente sindrome coronarica acuta per lixisenatide, pregressi eventi cardiovascolari ormai stabilizzati, in prevalenza, per liraglutide e semaglutide), ma appare più verosimile che la diversità di effetti sia legata all'eterogeneità delle molecole.

Innanzitutto, liraglutide e semaglutide sono farmaci a lunga durata d'azione, che con le modalità di somministrazione indicate per ciascuno (giornaliera per la liraglutide, settimanale per la semaglutide) garantiscono il costante mantenimento di concentrazioni terapeutiche del farmaco. Al contrario la lixisenatide, che nonostante la breve emivita viene somministrata una volta al giorno, raggiunge livelli circolanti entro il range terapeutico solo per poche ore dopo l'assunzione. Un altro punto degno di nota è la differenza esistente nella struttura: liraglutide e semaglutide, molto simili tra loro, hanno un'elevata omologia con il GLP-1 umano, mentre la lixisenatide è un peptide strutturalmente molto diverso, analogo all'exenatide. Tutte e tre le molecole sono efficaci come agonisti del recettore del GLP-1; esse potrebbero avere però affinità diversa per altri recettori capaci di legare il GLP-1, la cui presenza, suggerita da vari studi sperimentali, potrebbe avere un ruolo rilevante proprio a livello cardiovascolare<sup>23</sup>.

### Le ricadute

La presenza di evidenze derivanti da uno studio di grandi dimensioni, come il trial LEADER, ha inevitabilmente delle ricadute cliniche importanti. Innanzitutto, i medici hanno ora a disposizione dati che dimostrano l'assoluta sicurezza del farmaco, sia sul piano cardiovascolare che per altri potenziali eventi avversi (ad esempio, le pancreatiti), in pazienti ad alto rischio di effetti collaterali. Inoltre, abbiamo una forte evidenza che il trattamento protratto con liraglutide ha un effetto favorevole sul rischio cardiovascolare. Tutto questo rende il farmaco particolarmente interessante nella gamma delle opzioni farmacologiche possibili per il trattamento del diabete di tipo 2. In una popolazione specifica, cioè quella

dei pazienti diabetici con pregressi eventi, la riduzione della morbilità e mortalità cardiovascolare osservata con liraglutide rende questa molecola uno dei pochi farmaci per il diabete da considerare preferenziali per la prevenzione secondaria. Questo non esclude, ovviamente, la potenziale utilità anche in prevenzione primaria, sulla quale peraltro non possediamo ancora evidenze specifiche.

Un'altra ricaduta interessante è quella che riguarda lo sviluppo della ricerca. I quesiti aperti dai risultati dello studio LEADER (e degli altri trial cardiovascolari con agonisti del GLP-1) stanno aprendo nuovi filoni di ricerca fisiopatologica, che potrebbero aiutarci ad identificare nuovi target terapeutici, e che già oggi ci stanno almeno aiutando ad avere una migliore comprensione dei rapporti esistenti tra diabete e malattie cardiovascolari.

## RIASSUNTO

Lo studio LEADER è un trial effettuato allo scopo di dimostrare la sicurezza cardiovascolare dell'agonista del *glucagon-like pepti-*

*de-1* (GLP-1) liraglutide. Lo studio è stato eseguito su pazienti con diabete di tipo 2 e alto rischio cardiovascolare, prevalentemente con pregressi eventi. Sebbene l'obiettivo primario fosse la non inferiorità rispetto al placebo, nello studio LEADER si è evidenziata una riduzione significativa dell'incidenza complessiva di eventi cardiovascolari maggiori e della mortalità, sia totale che cardiovascolare; un trend verso la riduzione, seppure senza raggiungere la significatività statistica, è stato osservato anche per l'incidenza di infarto, ictus e ospedalizzazioni per scompenso cardiaco. Sebbene disegnato primariamente per obiettivi di sicurezza, lo studio LEADER ha dimostrato la capacità di liraglutide di ridurre in maniera rilevante il rischio cardiovascolare, ponendo il farmaco tra le molecole di prima scelta nella prevenzione secondaria nella persona con diabete. Recentemente, risultati analoghi sono stati ottenuti anche con un altro agonista del GLP-1, semaglutide, mentre con lixisenatide (un ulteriore componente di questa classe) non si sono rilevate differenze rispetto al placebo. L'insieme di questi risultati pone interessanti quesiti sulla natura delle differenze esistenti tra i vari agonisti del recettore del GLP-1 e sui possibili meccanismi di protezione cardiovascolare con le molecole di questa classe.

**Parole chiave.** Diabete mellito; GLP-1; Malattia cardiovascolare; Mortalità.

## BIBLIOGRAFIA

1. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry Diabetes Mellitus - Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. December 2008. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm071627.pdf> [accessed November 22, 2016].
2. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22.
3. Mannucci E, Monami M, Lamanna C, Gori F, Marchionni N. Prevention of cardiovascular disease through glycemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19:604-12.
4. Mannucci E, Mosenzon O, Avogaro A. Analyses of results from cardiovascular safety trials with DPP-4 inhibitors: cardiovascular outcomes, predefined safety outcomes, and pooled analysis and meta-analysis. *Diabetes Care* 2016;39(Suppl 2):S196-204.
5. Marso SP, Lindsey JB, Stolker JM, et al. Cardiovascular safety of liraglutide assessed in a patient-level pooled analysis of phase 2: liraglutide clinical development studies. *Diab Vasc Dis Res* 2011;8:237-40.
6. Ratner R, Han J, Nicewarner D, et al. Cardiovascular safety of exenatide bid: an integrated analysis from controlled clinical trials in participants with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2011;10:22.
7. Ferdinand KC, Botros FT, Atisso CM, Sager PT. Cardiovascular safety for

- once-weekly dulaglutide in type 2 diabetes: a pre-specified meta-analysis of prospectively adjudicated cardiovascular events. *Cardiovasc Diabetol* 2016;15:38.
8. Fisher M, Petrie MC, Ambery PD, et al. Cardiovascular safety of albiglutide in the Harmony programme: a meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:697-703.
9. Monami M, Dicembrini I, Nardini C, Fiordelli I, Mannucci E. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:38-47.
10. Rosenstock J, Marx N, Neubacher D, et al. Cardiovascular safety of linagliptin in type 2 diabetes: a comprehensive patient-level pooled analysis of prospectively adjudicated cardiovascular events. *Cardiovasc Diabetol* 2015;14:57.
11. Engel SS, Golm GT, Shapiro D, et al. Cardiovascular safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2013;12:3.
12. Iqbal N, Parker A, Frederich R, Donovan M, Hirshberg B. Assessment of the cardiovascular safety of saxagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: pooled analysis of 20 clinical trials. *Cardiovasc Diabetol* 2014;13:33.
13. McInnes G, Evans M, Del Prato S, et al. Cardiovascular and heart failure safety profile of vildagliptin: a meta-analysis of 17,000 patients. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:1085-92.
14. White WB, Pratley R, Fleck P, et al. Cardiovascular safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:668-73.
15. Monami M, Ahren B, Dicembrini I,

- Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:112-20.
16. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al.; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317-26.
17. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al.; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:1327-35.
18. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al.; TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232-42.
19. Monami M, Dicembrini I, Marchionni N, Rotella CM, Mannucci E. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on body weight: a meta-analysis. *Exp Diabetes Res* 2012;2012:672658.
20. Mannucci E, Dicembrini I. Increment-based therapies and cardiovascular risk. *Curr Med Res Opin* 2012;28:715-21.
21. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al.; ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247-57.
22. Cantini G, Mannucci E, Luconi M. Perspectives in GLP-1 research: new targets, new receptors. *Trends Endocrinol Metab* 2016;27:427-38.
23. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016 Sep 15 [Epub ahead of print].