

EDITORIALE

Dove è finita la stella polare?

In questo numero del BIF viene ripresa la discussione che ha seguito l'entrata in vigore della Direttiva Europea sulla sperimentazione clinica (vedi pag. 6) e vengono affrontate le ripercussioni sulla pratica clinica di una ricerca sul confronto tra trattamenti antipertensivi organizzato dall'ente governativo della sanità statunitense (vedi pag. 27). Dagli articoli si evince quanto sia importante testare ipotesi clinicamente rilevanti e mettere a confronto l'efficacia di farmaci con uguali indicazioni. Infatti, lo scopo primario necessario e irrinunciabile di una ricerca clinica è che i risultati abbiano una ragionevole speranza di migliorare il trattamento di una certa patologia, di ridurre la mortalità, le ospedalizzazioni, gli interventi chirurgici, gli eventi invalidanti. Migliaia di pazienti si sottopongono ai disagi (molti) e ai rischi (di solito pochi) di una sperimentazione, spinti dalla piccola speranza di essere assegnati casualmente al nuovo trattamento, che probabilmente è migliore di quello standard e fornirà loro benefici prima che ad altri, ma sono spinti soprattutto da una grande motivazione altruistica affinché altri in futuro potranno usufruire di qualcosa in più di quanto è stato offerto loro. Ultimamente, a leggere i protocolli di ricerca si ha invece l'impressione che ricercatori e industrie stiano sbandando dalla retta via, avendo perso di vista il fine inalienabile di una ricerca su pazienti: poter fare del bene. È come se fosse scomparsa la stella polare e le navi vagassero per l'oceano alla ricerca di mete che non sono quelle attese. Se sappiamo già a priori che i risultati di una ricerca, nella migliore delle ipotesi, non renderanno più efficaci i trattamenti standard, è etico sottrarre risorse umane, economiche e strutturali, convincere pazienti a impegnare il proprio tempo e il proprio corpo per un progetto che non cambierà la qualità e la durata della loro vita e nemmeno quella dei pazienti futuri?

Di recente sono stati presentati tre protocolli di ricerca formalmente corretti, redatti secondo le norme di Good Clinical Practice, che rispettano i canoni della metodologia della ricerca, ma che non hanno l'obiettivo di produrre informazioni

utili per il trattamento delle malattie che intendono studiare. Dal momento che per avere accesso a un protocollo è necessario firmare un impegno alla riservatezza, i tre studi verranno presentati in forma anonima.

Ricerca A. Studio multicentrico randomizzato in doppio cieco su 600 soggetti di confronto tra un farmaco da somministrare per via endovenosa a pazienti in condizioni cliniche precarie vs placebo, in aggiunta alla terapia standard. Obiettivo: valutare l'efficacia rispetto a un endpoint composito, basato sulla valutazione soggettiva di benessere e sulla necessità di ulteriori interventi clinici. Come viene garantita la doppia cecità? Una persona, non coinvolta nella ricerca, in base al codice di randomizzazione assegnato, aggiungerà a una soluzione fisiologica una fiala del farmaco o non aggiungerà nulla. Ciò significa che in qualunque momento il ricercatore potrà sapere quale trattamento starà infondendo, dal momento che un suo collega lo sa. Come viene valutata l'efficacia del trattamento? Chiedendo al paziente se rispetto a prima dell'infusione si sente: 1. molto meglio, 2. moderatamente meglio, 3. minimamente meglio, 4. uguale, 5. minimamente peggio, 6. moderatamente peggio, 7. molto peggio. Si sa da 10 ricerche cliniche precedenti che il farmaco non migliora la mortalità a breve e medio termine.

È un interesse della scienza e dei 600 pazienti che verranno arruolati sapere che quel farmaco, che non ha effetto sulla mortalità, migliora soggettivamente le condizioni cliniche a breve termine in uno studio (forse) in doppio cieco?

Ricerca B. Studio multicentrico randomizzato in aperto su 1700 soggetti di confronto tra un farmaco già in commercio vs il trattamento abituale. Obiettivo: valutare le variazioni di un parametro biochimico considerato marker di rischio cardiovascolare. Nel protocollo non viene specificato se il farmaco verrà somministrato in scatole anonime o in quelle abitualmente reperibili in farmacia. Due anni fa sono stati pubblicati i ri-

sultati di una ricerca con oltre 5000 pazienti, seguiti per quasi due anni con un farmaco della stessa classe, che dimostrano una riduzione di quel marker con il farmaco e una migliore sopravvivenza dei pazienti nei quali il marker si è ridotto.

È un interesse della scienza e dei 1700 pazienti che verranno arruolati sapere che quel farmaco ha un effetto su un end-point surrogato analogo a un farmaco analogo?

Ricerca C. Studio multicentrico randomizzato in doppio cieco su oltre 1000 soggetti di confronto tra un farmaco per il trattamento di pazienti clinicamente instabili vs placebo. Obiettivo: dimostrare la superiorità e in subordine la non inferiorità rispetto al placebo con un hazard ratio massimo di 1,25. Ciò significa che il farmaco verrà considerato non inferiore al placebo se la mortalità sarà superiore al 25%, ovvero se si osserveranno 6 decessi in più ogni 100 pazienti trattati. Sarebbe interessante leggere il modulo di consenso informato: chissà come viene spiegato al paziente che potrà essere assegnato a un trattamento che potrebbe anche aumentare la mortalità del 25%.

È interesse della scienza e degli oltre 1000 pazienti che verranno arruolati sapere che even-

tualmente quel farmaco potrebbe causare un aumento del 25% dei decessi?

Dove sta andando la ricerca clinica? Da questi tre esempi appare chiaro che si è perso di vista lo scopo primario, necessario e irrinunciabile di una sperimentazione. Nella ricerca A l'efficacia viene valutata con un end-point soggettivo ricavato da una somministrazione del farmaco in semicieco. Nella ricerca B l'assenza di un confronto con un farmaco simile, che ha già dimostrato l'effetto cercato, priva i medici di informazioni sostanziali sull'utilità dei farmaci di una stessa classe terapeutica. Nella ricerca C si sperimenta un farmaco che potrebbe aumentare la mortalità del 25%.

I Comitati Etici hanno finora svolto un compito fondamentale nel garantire la correttezza formale dei protocolli di ricerca. C'è l'impressione che talvolta venga trascurato di valutare l'aspetto più delicato, ma essenziale: ovvero se il protocollo ha tutti i presupposti per fornire informazioni utili per il miglioramento della pratica clinica. Se si perde questa stella polare si rischia davvero di vagare nell'oceano della scienza senza sapere dove si andrà ad attraccare. Forse però gli sponsor lo sanno benissimo. **bif**

a proposito di...

Studio ANTARES

Trattamento dei pazienti affetti da artrite reumatoide con farmaci biologici

Con il 4 marzo 2004 viene a cessare la obbligatorietà della compilazione delle schede di valutazione dei pazienti ammessi al trattamento.

Così come specificato nel protocollo tutti i pazienti ammessi al trattamento devono essere seguiti per un periodo minimo di un anno, pertanto la compilazione delle schede di monitoraggio deve continuare per quei pazienti il cui monitoraggio non ha ancora raggiunto la 54° settimana di trattamento.

Il funzionamento e le attività espletate dai centri clinici partecipanti allo Studio ANTARES continuano.

Rimangono inalterate le modalità prescrittive e distributive dei farmaci.