- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.142.119.241 Thu, 25 Apr 2024, 03:10:31

La ricerca clinica indipendente

Enzo Ballatori
Docente di Statistica Medica, Facoltà di Medicina e Chirurgia Università di L'Aquila

Fausto Roila
SC di Oncologia Medica Azienda Ospedaliera "S. Maria", Terni

Annunciamo l'imminente pubblicazione sul *Journal of Clinical Oncology* del lavoro *"Aprepitant versus dexamethasone for preventing chemotherapy-induced delayed emesis in breast cancer patients: a randomized, double blind study"*. Cogliamo l'occasione per condividere la soddisfazione con tutti i numerosi colleghi che, disinteressatamente, hanno collaborato allo studio sacrificando il loro preziosissimo tempo per il perseguimento di una migliore pratica clinica, nonché per ringraziarli della fiducia che hanno voluto accordarci.

I risultati attestano la pari efficacia e tollerabilità di aprepitant e desametasone nella prevenzione della nausea e del vomito ritardati indotti dalla chemioterapia basata sulla combinazione di antracicline e ciclofosfamide (ad es., schemi FAC e FEC) nelle pazienti affette da carcinoma mammario.

In effetti, nel 2006, quando lo studio fu programmato, le Linee-Guida (L-G) del MASCC raccomandavano di eseguire una profilassi dell'emesi acuta basata sulla combinazione di 3 farmaci (aprepitant, un 5-HT3 antagonista, desametasone) e, per prevenire nausea e vomito ritardati, l'uso di aprepitant oppure di desametasone. Per quanto riguarda la fase acuta, la raccomandazione poggia su "robuste" evidenze fornite dai risultati di numerosi studi sull'aprepitant. Invece, per la fase ritardata, mentre l'efficacia del desametasone era stata provata da uno studio ben condotto su un ampio numero di pazienti, quella dell'aprepitant era stata estrapolata da studi a nostro giudizio non idonei, in quanto, se è pur vero che i risultati erano a favore di aprepitant, c'era comunque da tener presente che:

a. il disegno dello studio, comune a tutti i lavori sull'aprepitant, prevedeva un diverso trattamento antiemetico per la fase acuta (tre vs due farmaci: aprepitant + desametasone + un 5-HT3 antagonista vs desametasone + un 5-HT3 antagonista). Da circa un ventennio è stato provato un effetto di trascinamento dei risultati acquisiti nella fase acuta in quella ritardata: i pazienti protetti nella fase acuta hanno una minore probabilità di soffrire di emesi ritardata. Quindi, nella conclusione poteva celarsi un errore sistematico in quanto i pazienti che avevano ricevuto la combinazione di tre farmaci erano stati più frequentemente protetti di quelli che, invece, ne avevano ricevuti due;
b. come comparator era stato scelto un antagonista dei recettori 5-HT3, che è sensazione comune essere poco efficace nel controllo dell'emesi ritardata (mancano studi *ad hoc*), mentre, come detto sopra, ci sono solide prove di efficacia del desametasone.

Dal 2010, le più recenti L-G (ESMO-MASCC) suggeriscono l'uso del solo aprepitant nella fase ritardata, senza che nel frattempo siano stati pubblicati studi ulteriori rispetto all'unico già esistente condotto con aprepitant in questo setting di pazienti.

La rilevanza dei risultati conseguiti è soprattutto da ricercarsi in tre ordini di ragioni:

1. la scelta di una nuova terapia che abbia la stessa efficacia/tollerabilità dello standard dovrebbe essere dettata anche dai costi;
2. i risultati inducono a proporre un aggiornamento delle L-G esistenti;
3. si ribadisce che, nella ricerca clinica sull'efficacia di nuovi farmaci antiemetici nella fase ritardata, il disegno dello studio deve prevedere uno stesso trattamento dei gruppi a confronto per la profilassi dell'emesi acuta, cosa che invece non accade. In realtà, nella prima Consensus Conference sugli antiemetici (Perugia, 1997) una Commissione era stata incaricata di fornire **L-G di ricerca clinica** sull'argomento, ma i risultati prodotti, concordanti in pieno con il nostro disegno dello studio, sebbene approvati all'unanimità in seduta plenaria, sono stati nel tempo ampiamente disattesi. Per inciso, il primo dei tre referee ha commentato che finalmente era stato eseguito uno studio con disegno appropriato sull'emesi ritardata.

Però, non è tanto del lavoro in sé che vogliamo discutere in questa rubrica, quanto degli ostacoli che abbiamo incontrato nel portarlo a termine, difficoltà che fanno dell'attuale ricerca clinica indipendente un vero e proprio "Caso clinico" nel contesto della ricerca in tutti gli altri settori della scienza.

Rilevanza della ricerca clinica indipendente

Con rare eccezioni, la ricerca indipendente non si occupa della valutazione di un nuovo farmaco, ma di farmaci già approvati per quella specifica indicazione. Inoltre, il suo dominio, includendo ogni aspetto del management del paziente che possa sia migliorare la prognosi, sia abbattere i costi (riducendo, ad esempio, il numero dei successivi ricoveri), è praticamente illimitato. Con poca spesa, la routine medica potrebbe essere trasformata in ricerca indipendente facendo sì che la pratica clinica includa in larga parte la ricerca indipendente con enormi benefici per il paziente, per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN), per l'intera società, nonché per i medici e per gli altri operatori sanitari che, praticandola, acquisiscono o consolidano con sistematicità le loro conoscenze.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.142.119.241 Thu, 25 Apr 2024, 03:10:31

Per fare un esempio, in oncologia vengono talvolta approvati nuovi costosi farmaci che hanno dimostrato un debole effetto nelle condizioni in cui la ricerca è stata eseguita; ma tali condizioni sono abbastanza difformi da quelle in cui si opera nella pratica clinica, dove non vi sono criteri di eleggibilità e di esclusione, dove la frequenza delle indagini diagnostiche è meno elevata e, spesso, il follow up ha una periodicità più lunga. Non si può quindi essere certi che l'esiguo beneficio ottenuto con il nuovo farmaco nella ricerca clinica si riproduca nella pratica clinica. Uno studio indipendente potrebbe essere in grado di valutare se l'esiguo beneficio si riassorbe, ovvero si amplifica, nella pratica clinica. Infine, non è infrequente che, se lo studio clinico considera un endpoint surrogato come principale, il periodo di follow up previsto dal protocollo sia insufficiente per la valutazione di quello finale. Anche in tal caso, uno studio indipendente potrebbe fornire preziose informazioni sugli effetti di lungo periodo del farmaco approvato, non solo in termini di efficacia, ma anche di tollerabilità.

Come si vede, la ricerca sugli esiti (Outcome research, OR), di cui si è molto occupata, anche di recente, la letteratura medica internazionale (v. ad es., Krumholz HN, Real World-Imperative Outcome Research, JAMA 2011; 306:754-5), entra a far parte della ricerca indipendente.

Purtroppo, la rilevanza della ricerca indipendente è stata colta solo da pochi personaggi illuminati, e, pertanto, non solo non sono stati rimossi gli ostacoli al suo sviluppo, ma anzi, nel tempo, ne sono stati interposti sempre più, fino a lasciar intravvedere oggi una sua futura paralisi.

Ostacoli alla ricerca indipendente

Per descrivere gli ostacoli che incontra oggi la ricerca indipendente, riferiamo cosa è accaduto con lo studio sopra riportato, non tanto per rimpiangere il tempo passato, quando uno studio indipendente si poteva condurre con molta più semplicità e senza grossi impegni economici, quanto per aiutare nella sua programmazione chi fosse intenzionato ad intraprenderlo.

Nel 2006 venne pubblicato dal Ministero della Salute il bando sul programma integrato di ricerca oncologica "Valutazione, sperimentazione e implementazione di trattamenti di supporto, interventi assistenziali, programmi integrati e di miglioramento delle qualità delle cure per il malato oncologico" e, avendo per capofila (destinatario istituzionale) la Regione Liguria, inviammo vari protocolli da valutare nel Progetto 6 del Ministero: "Studi randomizzati per prevenire e trattare sintomi o effetti collaterali delle terapie oncologiche", con la Regione Umbria come capofila. Si aprirono così speranze per la realizzazione dei due studi che da tempo avevamo in mente: uno sulle antracicline e uno sul cisplatino (i cui risultati sono ancora in fase di analisi). Il programma venne approvato il 10.12.2007, oltre un anno dopo la presentazione dei progetti e venne finanziato, complessivamente per i due studi, con circa 360.000 euro.

Intanto, perfezionammo i protocolli, eseguimmo le registrazioni Eudract, all'Osservatorio dell'AIFA, in CancerClinicalGov (altrimenti i risultati non sarebbero stati pubblicati su riviste internazionali importanti) e li portammo all'approvazione del Comitato Etico delle Aziende Sanitarie della Regione Umbria il 10.4.2008.

Purtroppo per la realizzazione del Progetto 6 vi è stato un ritardo nell'attivazione delle convenzioni, dapprima fra Regione Umbria e Regione Liguria, poi tra Azienda Ospedaliera di Terni (dove nel frattempo Fausto Roila era diventato responsabile della struttura complessa di oncologia) e Regione Umbria, per cui alla fine di aprile 2009 non era ancora disponibile il finanziamento: come si vede, è l'apoteosi della burocrazia!

Ma i problemi più consistenti riguardarono i farmaci per lo studio, la preparazione del doppio-cieco, le autorizzazioni dei Comitati Etici e delle Amministrazioni dei centri partecipanti, la fornitura ai centri dei trattamenti e delle schede di rilevazione, il monitoraggio e la copertura assicurativa.

I farmaci. Secondo il decreto attuativo della Direttiva Europea del 2004 inerente l'applicazione delle linee guida di Good Clinical Practice (GCP) per l'esecuzione degli studi clinici, i farmaci, se già approvati nelle indicazioni per cui saranno utilizzati negli studi indipendenti (come nel nostro caso), dovrebbero essere forniti gratuitamente dalle Aziende Ospedaliere in cui lo studio viene effettuato. Ma, dovendo preparare i trattamenti in doppio cieco, non è stato possibile disporre dell'intera quantità prima dell'inizio della ricerca. Nel caso specifico, l'unica possibilità era farseli fornire direttamente dalle industrie farmaceutiche, anche perché senza la cessione gratuita dei farmaci ai centri partecipanti molti di loro avrebbero probabilmente ritirato l'adesione allo studio. Come spesso accade in questi casi, mentre il palonosetron e il desametasone ci sono stati forniti gratuitamente dalla Helsinn di Lugano e dall'Italfarmaco di Milano, l'aprepitant non è stato reso disponibile.

La preparazione del doppio-cieco. Il doppio-cieco va preparato prima dell'inizio dello studio: con la normativa vigente, tale preparazione va eseguita, in accordo con le L-G di Good Manifacturing Practice, da una ditta certificata. Com'è noto, prima della Direttiva Europea la preparazione del doppio cieco poteva esser fatta anche artigianalmente, in collaborazione con i farmacisti ospedalieri, sia che si trattasse di mascherare farmaci in soluzione da infondere endovena che di incapsulare compresse. Oggi tale attività potrebbe essere ancora svolta da farmacisti ospedalieri, purché organizzati e certificati per la preparazione del doppio-cieco: cogliamo l'occasione per rivolgere un appello alla Società Italiana dei Farmacisti Ospedalieri (SIFO) perché cerchi di risolvere il problema che riguarda molta della ricerca indipendente, anche al di fuori dell'oncologia. Però, al momento, l'unica possibilità di avere i farmaci in doppio cieco in tempi accettabili è stata quella di farli preparare da ditte certificate. Il costo di tale operazione è stato di circa 195.000 euro.

L'invio della documentazione ai Comitati Etici. Fino alla Direttiva Europea le richieste di autorizzazione all'esecuzione degli studi clinici indipendenti erano rivolte dai ricercatori dei centri partecipanti una volta ricevuta la documentazione necessaria dal coordinatore dello studio. Oggi si richiede che sia direttamente lo sponsor a sottoporre le pratiche ai Comitati Etici (CE) e ad occuparsi delle eventuali mo-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.142.119.241 Thu, 25 Apr 2024, 03:10:31

difiche richieste. Ne consegue che l'ufficio operativo del centro coordinatore si è dovuto attrezzare quasi come una CRO, con un enorme spreco di risorse e di tempo. Non è chiaro cosa c'entri con l'interesse del paziente tale procedura, che sembra funzionale solo a rendere più burocratica e complessa la ricerca indipendente.

Le autorizzazioni dei Comitati Etici e delle aziende ospedaliere. Qualche anno fa, uno studio (Porcu L. J Med Ethics 2008; 34: 747-50) ha valutato l'efficienza dei CE in Italia. In 134 CE il tempo mediano dalla sottomissione all'approvazione dei protocolli di ricerca è stato di circa 72 giorni con un range di 3-893 giorni (quindi, in ben più della metà dei casi, oltre il massimo di 60 giorni richiesto dalla Direttiva Europea): speriamo che negli ultimi anni le cose siano cambiate!

Com'è noto, il decreto applicativo della Direttiva Europea prevede che gli studi indipendenti siano esonerati dal pagamento dei diritti ai CE. Ma dei numerosi CE cui ci siamo rivolti, solo 2 non hanno richiesto il *fee* (gli altri, comunque, non l'hanno avuto, ma ciò è passato per una faticosa trattativa). Per inciso, in uno dei contatti, ci è stato risposto che il CE non approvava studi indipendenti ma solo studi sponsorizzati (che anche qualche CE si sia dato agli affari?).

È nostra opinione che i CE inefficienti o che non applichino la legge vigente sulla sperimentazione indipendente, vadano fatti decadere e che, per gli studi multicentrici, sia veramente uno spreco di energie, oltre che un'assurdità, la valutazione dello stesso protocollo da parte di decine di CE: forse sarebbe sufficiente un'autorizzazione da parte di pochi CE (massimo 5) e, negli altri, una semplice valutazione dell'impatto dello studio clinico sul paziente nelle varie realtà.

Fornitura dei farmaci e della documentazione ai centri. Il costo stimato per la spedizione dei farmaci è stato di circa 12.000 euro. A questo dobbiamo aggiungere una spesa all'incirca uguale per la preparazione della documentazione cartacea. Si tratta di una cifra forse non esagerata ma, considerando il nostro budget, essa rappresenta circa il 7% dei fondi disponibili.

Il monitoraggio. Il monitoraggio degli studi indipendenti viene garantito eseguendo almeno due visite a centro: quella di attivazione dello studio, che in genere si fa dopo l'arruolamento del primo paziente in ogni centro per evitare di monitorare centri che poi non arruoleranno pazienti, e quasi alla fine dell'arruolamento. I costi, ovviamente, dipendono dal numero delle visite e la ricerca indipendente non si può permettere di eseguire un monitoraggio intensivo come quello delle industrie farmaceutiche. Il costo stimato dall'AIFA per il monitoraggio degli studi indipendenti è di circa 600 euro a visita. Invece il costo stimato per monitorare lo studio da parte di un'agenzia specializzata sarebbe stato di circa 130.000 euro, il 36% dei fondi disponibili! Ovviamente, si è provveduto in proprio.

La copertura assicurativa. In caso di studio indipendente che utilizzi farmaci regolarmente approvati per le indicazioni studiate i CE, fino al marzo 2010, non richiedevano un'ulteriore assicurazione. Bastava quella con cui l'ospedale copre i rischi dei pazienti. Se non avessimo avuto l'autorizzazione del CE prima del marzo 2010, l'assicurazione per lo studio in oggetto sarebbe venuta a costare circa 50.000 euro. Molti ricercatori comunque già nel 2009, all'inizio del nostro studio, sostenevano che la polizza dell'ospedale non fosse sufficiente a coprire i rischi e accendevano polizze *ad hoc* per i propri studi indipendenti. Considerando quanto sopra esposto, il quasi inesistente rischio specifico ed i pochi fondi a disposizione ci indussero, nel 2009, a non accendere polizze.

Conclusioni

La ricerca clinica indipendente, da sempre un baluardo della medicina, è oggi più che mai necessaria, anche considerando il crescente prevalere del marketing all'interno dell'industria farmaceutica. Infatti, si è letteralmente soffocati da studi che ben poco hanno a che fare con la ricerca scientifica e che, pertanto, impediscono di identificare il ruolo reale di un nuovo farmaco. Inoltre, la sua crescente importanza è da ricercare nel tentativo di colmare quell'immensa distesa di domande senza una risposta basata su prove di efficacia che ricopre una parte considerevole della medicina clinica e che si allarga con l'aumento delle innovazioni e della complessità.

L'esperienza che abbiamo presentato evidenzia le accresciute difficoltà di fare ricerca indipendente, non già per scoraggiare quanti volessero intraprenderla, ma per sottolineare l'importanza e l'urgenza di cambiare le regole.

Molte delle difficoltà descritte potrebbero essere facilmente risolte con un maggior coordinamento tra gli Enti che finanziano gli studi ed i ricercatori. Forse l'istituzione di un'agenzia nazionale per la ricerca clinica indipendente potrebbe aiutare tutti coloro che credono nella medicina scientifica come strumento volto ad una maggiore comprensione dell'efficacia/tollerabilità di trattamenti terapeutici ai fini del miglioramento dell'assistenza. Ma non c'è da illudersi che ciò possa avvenire in tempi in cui il pretestuoso screditamento – o addirittura lo svuotamento dei contenuti – delle istituzioni è funzionale alla pervadenza del potere politico nel tessuto sociale. Quindi, non resta che sperare nelle iniziative che dovrebbero essere intraprese dalle Società scientifiche e, soprattutto, da coalizioni di uomini di buona volontà. •