- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.36 Tue, 01 Jul 2025, 02:34:48

Quella ricerca tutt'altro che clinica

Gli studi IIIb e altre stravaganze

La ricerca clinica dovrebbe avere come scopo prioritario quello di individuare interventi che recano beneficio ai pazienti o migliorano l'efficienza delle strutture di salute pubblica oppure quello di rispondere a domande aperte di carattere conoscitivo (patogenetico, diagnostico, farmacodinamico, ecc.). Sempre più spesso, invece, gli studi clinici rispondono soprattutto a esigenze di mercato: promozione dell'uso in un'indicazione per cui non c'è evidenza di efficacia; sollecitazione al consumo in un mercato che sembra inerte; preparazione di un futuro mercato attraverso l'anticipazione di attese ancora infondate; ecc. Ecco alcuni esempi di una casistica quanto mai varia.

Caso uno. È uno studio di Fase IV "investigational single-arm management trial"[1]. Si vuol valutare se dabigatran, anticoagulante orale diretto, riduca la mortalità legata a tromboembolismo venoso in pazienti con embolia polmonare "a rischio intermedio". Che cosa consente di valutare l'efficacia di questo intervento senza adottare un gruppo di controllo? Un'analisi retrospettiva dell'effetto di edoxaban in questo sottogruppo di pazienti ha suggerito che quest'altro anticoagulante orale diretto potrebbe ridurre episodi di tromboembolismo venoso (peraltro non necessariamente fatali) rispetto a quelli registrati con warfarin[2]. Ma quel dato va semplicemente inteso come generatore di un'ipotesi da verificare in maniera prospettica in uno studio controllato. Allora forse sono le precedenti esperienze dell'uso sperimentale dello stesso dabigatran versus warfarin nel tromboembolismo acuto[3,4] a consentire questo studio single-arm. Nemmeno, perché non si sa quanto negli studi su dabigatran fosse rappresentato il sottogruppo in questione. Inoltre, là l'uso iniziale di eparina è stato considerevolmente più protratto rispetto a quello che qui si vuol sperimentare (nove giorni anziché le 72 ore previste nel presente studio). Allora, se la popolazione è diversa, il trattamento sperimentale è diverso, il trattamento concomitante è diverso, che cosa ci può dire uno studio non controllato? Così concepito, lo studio non ci consentirà di capire se nei pazienti con embolia polmonare a rischio intermedio dabigatran sia più efficace e sicuro di warfarin e magari di edoxaban. Può ben darsi che sia meno efficace o sicuro: perché non controllarne l'effetto? Sembra quasi che l'obiettivo vero dello studio non sia "verificare se", ma "dar per scontato che" sia corretto utilizzare dabigatran in quella condizione clinica.

Caso due. Si tratta di uno studio su sacubitril/valsartan, una nuova associazione per il trattamento dello scompenso cardiaco[5]. Il farmaco è stato approvato da EMA, ma senza il consenso unanime dei membri dell'apposito comitato (CHMP). La base dell'approvazione era un vantaggio in termini di mortalità cardiovascolare e ricoveri per scompenso, osservato in un trial di confronto con enalapril i cui dati sono stati *collected, managed and analysed* dallo sponsor commerciale, come recita il report del *New England*[6]. Nonostante il rimborso accordato da AIFA e il 20% di riduzione della mortalità vantata dal protocollo (ma quella è una riduzione relativa, il vantaggio in termini assoluti è <3%), evidentemente si teme che il mercato registri qualche persistente incertezza da parte dei cardiologi, come probabile riflesso dell'incertezza attorno all'efficacia e alla sicurezza del prodotto espressa dal comitato dell'EMA al momento dell'approvazione[7]. Allora si intraprende uno studio osservazionale che vuole registrare prospetticamente quali siano le "caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti per cui il medico curante decide di iniziare il trattamento con sacubitril/valsartan…". Lo studio prevede due coorti trattate diversamente (una con terapia standard, l'altra con il nuovo prodotto), ma non randomizza i due trattamenti né li confronta nell'analisi degli esiti. Ora, se persiste l'incertezza circa l'efficacia di un intervento si

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.36 Tue, 01 Jul 2025, 02:34:48

"deve" randomizzare. Quello delle due coorti (si noti bene, di 6000 pazienti ciascuna!), reclutate in maniera non randomizzata e neppure confrontate in termini di outcome clinico, è un progetto che non produce informazioni utili, se non quelle proprie di un'indagine di mercato che mira a stabilire quali variabili orientino le preferenze prescrittive dei medici, e casomai correggerle[8]. Ci si potrebbe anche vedere un velato tentativo di promozione del consumo attraverso l'induzione alla prescrizione del nuovo prodotto, certo non imposta (il medico è libero di prescrivere o no, rassicura il protocollo), ma implicitamente incoraggiata (secondo protocollo, 6000 pazienti vanno pur trattati con il nuovo prodotto). E tutto questo ovviamente a spese del SSN che paga il farmaco, essendo questo rimborsato.

Caso tre. Atezolizumab è un nuovo farmaco per l'immunoterapia dei tumori, approvato dalla FDA per la seconda linea del cancro della vescica sulla base della risposta tumorale rilevata in uno studio di Fase II non controllato[9]. Sono in corso altri studi, mentre si attende l'esame dell'EMA. Nel frattempo si intraprende un ulteriore studio, di nuovo senza controllo[10]. Anche se sarebbe meglio attendere i risultati degli studi di Fase III in corso, uno versus placebo in aggiunta alla chemioterapia[11] e uno versus chemioterapia[12], si sente l'esigenza di esplorare la sicurezza nella pratica clinica prima ancora di conoscere l'efficacia. E con questo pretesto si autorizza in sostanza un uso compassionevole di massa o, se volete, un *early market access* ancor prima dell'autorizzazione al mercato. E come lo chiamiamo questo studio di post-marketing senza marketing? Uno studio di Fase III richiederebbe il controllo; uno di Fase IV "pre-marketing" suonerebbe strano… E allora vada per uno di Fase IIIb!

Il modello IIIb sta prendendo piede e casi del genere si sprecano. Altro analogo esempio è quello di ribociclib, usato in associazione con letrozolo nel cancro metastatico della mammella: anche qui approvazione FDA – non ancora quella di EMA – sulla base della risposta tumorale; anche qui uno studio di Fase IIIb, per valutarne efficacia e sicurezza; ma, beninteso, senza controllo[13]!

A nostro avviso questi studi sono catalogabili tra quelli che Chalmers and Glasziou definiscono come *waste* di ricerca clinica[14]. Sarebbe interessante sapere quanti ne vengono approvati dai comitati etici. Sarebbe utile un vaglio preventivo da parte dell'Ufficio per la sperimentazione clinica di AIFA, che filtrasse gli studi che palesemente rispondono ad altre esigenze, trascurando quelle dei pazienti e del SSN.

Sono auspicabili la più attenta vigilanza e il massimo rigore metodologico ed etico nell'interesse dei pazienti, innanzi tutto, ma anche a tutela del decoro professionale di chi fa ricerca clinica.

Vittorio Bertele', Chiara Gerardi, Silvio Garattini
Laboratorio di politiche regolatorie del farmaco
IRCCS – Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano
vittorio.bertele@marionegri.it

BIBLIOGRAFIA

1. Low Molecular Weight Heparin for 72 Hours Followed by Dabigatran for Acute Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. (PEITHO-2). Retrieved from ClinicalTrials.gov (Identification No. NCT02596555), 2015.
2. Büller HR, Decousus H, Grosso MA, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med 2013; 369: 1406-15.
3. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med 2009; 361: 2342-52.
4. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. Circulation 2014; 129: 764-72.
5. Zeymer U, Clark AL, Barrios V, et al. Rationale and design of ARIADNE. Assessment of real life care describing European heart failure management. Eur J Heart Failure 2017; 19 (suppl. S1): 224-5
6. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al, for the PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med 2014; 371: 993-1004.
7. European Medicine Agency. European Public Assessment Report on Entresto. /www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004062/WC500197538.pdf (ultimo accesso 3 maggio 2017).

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.36 Tue, 01 Jul 2025, 02:34:48

8. Bertele' V. Studi osservazionale o indagini di mercato? Ricerca&Pratica 2014; 177: 127-8.

9. FDA Center For Drug Evaluation And Research: Atezolizumab. Labelling. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/761034s000lbl.pdf Ultimo accesso 3 maggio, 2017.

10. An Open Label, Single Arm, Multicenter, Safety Study Of Atezolizumab In Locally Advanced Or Metastatic Urothelial Or Non-Urothelial Carcinoma Of The Urinary Tract. Retrieved from EUDRACT: 2016-002625-11, 2016.

11. Study of Atezolizumab as Monotherapy and in Combination With Platinum-Based Chemotherapy in Participants With Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma (IMvigor130). Retrieved from ClinicalTrials.gov (Identification No. NCT02807636), 2016.

12. A Study of Atezolizumab Compared With Chemotherapy in Participants With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer [IMvigor211]. Retrieved from ClinicalTrials.gov (Identification No. NCT02302807), 2014.

13. COMPLEEMENT-1: An open-label, multicenter, Phase IIIb study to assess the safety and efficacy of ribociclib (LEE011) in combination with letrozole for the treatment of men and pre / postmenopausal... Retrieved from EUDRACT 2016-003467-19, 2016.

14. Chalmers I, Glasziou P. Avoidable waste in the production and reporting of research evidence. Lancet 2009; 374: 86-9.

Come affrontare i conflitti di interesse

I conflitti di interesse sono un destino inevitabile per i medici? La direzione dell'Assistance Publique-Hopitaux de Paris (AP-HP) ha incaricato un gruppo di lavoro di formulare una proposta in grado di limitare i rischi che i rapporti tra medici e industrie comportano per le tre attività degli ospedali universitari: la cura, l'insegnamento, la ricerca[1].

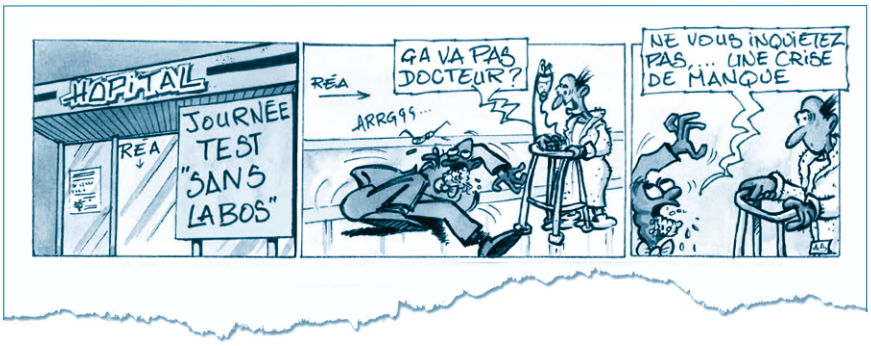
Una diagnosi realista. Il gruppo di lavoro, composto principalmente di ospedalieri e universitari, ha prodotto un quadro realistico della situazione, esaminando attentamente una serie di rapporti sulla situazione in altri paesi.[1] Per gli autori, è necessario migliorare la gestione dei conflitti di interesse in ospedale per due ragioni: la prima per "*consolidare la fiducia che AP-HP deve ispirare nei suoi pazienti in tutti i settori e nei suoi rapporti con l'ambiente esterno*" e la seconda perché "*dai conflitti di interesse possono scaturire costi per AP-HP*"[1]. Il rapporto denuncia l'insufficienza dei finanziamenti pubblici per la ricerca e la formazione continua. I finanziamenti provenienti dalle industrie hanno perciò conseguenze importanti e un costo poco controllato per la collettività.[1]

Le regole da difendere e applicare. Il rapporto propone misure per prevenire e combattere i conflitti di interesse. Si tratta precisamente di controllare meglio l'insieme delle attività non salariate dei medici per evitare che coincidano con una frazione troppo importante del loro reddito. Gli autori propongono inoltre di sostituire la fondazione AP-HP per la ricerca alle centinaia di associazioni di sevizi finanziate direttamente dalle industrie[1]. Propongono anche di inquadrare meglio la visita dei rappresentanti delle ditte e di prevedere dei dispositivi alternativi, dato che " (…) le visite (….) sono l'occasione per identificare tra i curanti il personale più interessante per le industrie, da invitare ai congressi (…)"[1]; di finanziare "*dei momenti di convivialità*" diversi da quelli realizzati dall' industria, dato che "*i benefici ricevuti dai medici nel corso degli anni, e i rapporti di fiducia che si creano comportano un rapporto di dipendenza permanente, dall'inizio alla fine della carriera, dei professionisti*"; di favorire la partecipazione ai congressi professionali "*in condizioni di equità, indipendenza e trasparenza*" **(a)**[1].

In sintesi, questo rapporto ha il merito di

a. «(…) Non c'è bisogno di cadere nella caricatura (...) a considerare che un pubblico ufficiale non deve dipendere dal settore privato per formarsi o presentare il suo lavoro»[1].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.36 Tue, 01 Jul 2025, 02:34:48



Giornata senza la presenza di rappresentanti dell'industria

«Sta male dottore?»

«Non si preoccupi,... una crisi di astinenza.»

guardare le cose in faccia e di mettere in questione senza fatalismi, abitudini e tradizioni fossilizzate. Altre istituzioni sanitarie come p.es. il National Health Service (NHS) in Inghilterra hanno iniziato a limitare i conflitti di interesse, con lo scopo principale di ristabilire la fiducia dei pazienti[2].

La presa di coscienza dei danni provocati dai conflitti di interesse in sanità è sempre più condivisa. Auguriamoci che il progetto di Assistenza Pubblica-Ospedali di Parigi possa essere realizzato.

Traduzione a cura di **Aurora Bonaccorsi**
aurora.bonaccorsi@guest.marionegri.it

Tratto da: Faire face aux conflits d'intérêts. La revue Prescrire 2017; 37 (N° 402): 298.

BIBLIOGRAFIA

1. AP-HP "Les conflits d'intérêts au sein de l'AP-HP. Mieux les connaître, mieux les prévenir. Rapport du groupe de travail" mars 2016: 82 pages.
2. NHS England "Managing conflicts of interest in the NHS: a consultation". Site www.england.nhs.uk consulté le 23 janvier 2017: 45 pages.