

Immorale non verificare l'efficacia di un farmaco prima di usarlo nella pratica clinica.

E' giusto non dare per scontato nulla di ciò che si fa nella scienza e soprattutto interrogarsi sempre sugli aspetti etici, proprio perché tante sono le implicazioni sull'uomo e su tutto il mondo vivente di ciò che la scienza continua a ricercare e scoprire. Come statistici medici coinvolti in molti aspetti della ricerca in campo sanitario, siamo fortemente impegnati a sviluppare metodi adeguati per generare conoscenza, sia sfruttando le ampie fonti di dati disponibili, sia ottimizzando gli studi sulle nuove proposte diagnostiche e terapeutiche che emergono dai progressi della medicina, della genomica e delle biotecnologie. Il nostro lavoro di biostatistici si svolge a fianco di esperti di tante altre discipline coinvolte nella ricerca biomedica, cioè a fianco dei clinici, farmacologi, biologi, bioingegneri, bioinformatici, biotecnologi, e riguarda vari campi. Collaboriamo alla ricerca di base, in laboratorio; contribuiamo fortemente al disegno sia degli studi sperimentali che riguardano le diverse fasi dello sviluppo di un farmaco che degli studi che valutano diversi approcci diagnostici o terapeutici per ottimizzarne l'uso su pazienti futuri, anche con l'uso di banche dati ospedaliere, ed analizziamo i dati di tali studi. L'attenzione ai problemi etici è, anche nel nostro ambito, sempre alta, come denotano anche le attività della Società Scientifica che ci riunisce in Italia (SISMEC; Società Italiana di Statistica Medica ed Epidemiologia Clinica).

Il documento pubblicato dal Comitato Etico della Fondazione Veronesi sul sito della stessa ci ricorda giustamente, ed in maniera più esaustiva di quanto faccia l'articolo apparso venerdì 10 gennaio sul Corriere della Sera, che non dobbiamo mai "abbassare la guardia" sui problemi etici nell'ambito, importantissimo per la società, della ricerca clinica. Importantissimo perché riguarda noi, donne e uomini, nei momenti più fragili della nostra esistenza, quando cioè siamo colpiti da una malattia e riguarda il delicato compito del medico di applicare la cura appropriata, secondo coscienza e conoscenza. Ma come si costruisce la conoscenza su quali siano i migliori percorsi diagnostici e le migliori terapie per curare una malattia? Il percorso di costruzione è complesso, coinvolge appunto molte e diverse discipline, ed è irto di ostacoli, tanto che non pochi sono i casi in cui, a fronte di frettolosi annunci di miracolose scoperte, si sia poi dovuto tornare sui propri passi, limitando la portata di tali scoperte o addirittura smentendole. Parlando di nuovi farmaci, è instancabile la ricerca di nuove molecole o terapie che possano sostituire o coadiuvare le terapie già esistenti aumentando l'efficacia delle cure o anche solo diminuendo importanti effetti collaterali a parità di efficacia. Dei tanti candidati a diventare nuovi farmaci che arrivano, dopo aver dimostrato di essere sufficientemente promettenti sia in laboratorio che nei test animali, ad essere somministrati con cautela ad un numero limitato di pazienti, solo una parte si rivela essere effettivamente utile per la cura. La cautela con cui si somministrano per la prima volta nell'uomo è dovuta al fatto che di questi potenziali nuovi farmaci non si conoscono le modalità con cui si distribuiscono nel corpo umano e colpiscono i giusti bersagli, e quale sia la dose attiva e tollerabile dal paziente senza gravi conseguenze tossiche, anche mortali. Queste prime fasi di verifica nei pazienti sono delicatissime e cruciali perché altamente sperimentali. Se parliamo ad esempio dell'ambito oncologico, quello di cui il Comitato Etico della Fondazione Veronesi ha certamente più esperienza, le prime fasi coinvolgono pazienti che purtroppo non hanno avuto risultati con le cure che sono il miglior standard già disponibile. In questo caso, dare loro il potenziale nuovo farmaco può dare una speranza ma, sanno bene i ricercatori ed i clinici, sarebbe immorale promettere loro la guarigione e non spiegare anche i rischi insiti in quello che è ancora un tentativo, seppur ragionato e supportato da dati di laboratorio. Il nuovo potenziale farmaco non è necessariamente un buon farmaco, e non va dato a tutti, come sembra dire l'articolo in questione. Ci si chiede perché allora vi siano organismi regolatori, come la FDA (Food and Drug Administration) negli Stati Uniti e la EMA (European Medicines Agency) in Europa che supervisionano lo sviluppo dei nuovi farmaci e controllano quali di essi dimostrino effettivamente di essere utili alla cura e con quali indicazioni di dosi e tipologia di pazienti. Di tutte le nuove molecole che vengono presentate dall'industria farmaceutica e che iniziano lo sviluppo sull'uomo, solo il 10% viene certificato da questi enti come nuovo farmaco utile. Il facile slogan: "Ciò che è nuovo è migliore" è quindi smentito da queste

semplici statistiche. Certo, l'industria farmaceutica che ha investito molte risorse economiche nello sviluppo della nuova molecola, vorrebbe vederla approvata e messa sul mercato, ma questo non è sempre possibile. Ben venga che il processo di verifica scientifica, universalmente riconosciuto, sia ancora attivo oggi nei suoi principi fondamentali, pur con tutte le pressioni economiche e mediatiche che può subire e che vediamo sotto i nostri occhi. Infatti, è per la protezione ed il rispetto dei pazienti, che la ricerca deve sottoporsi a verifica. E la verifica fondamentale per un nuovo farmaco è quella di dimostrarsi migliore per efficacia e sicurezza, del competitore già riconosciuto come il migliore dalla comunità scientifica. E questa è "la prova del fuoco" e quella che sembra liquidata come immorale nell'articolo in questione. E' quella che comporta la randomizzazione, che permette di valutare, senza pregiudizi ed interferenza di interessi di chi sta sviluppando il farmaco, se esso regge al confronto con il miglior competitore. Per spiegare meglio, è vero che in uno studio randomizzato un gruppo di malati non riceve il nuovo farmaco, ma esso riceve le migliori cure note e consolidate al momento dello studio. Non corre quindi i rischi legati al nuovo farmaco (spesso poco noti e quindi anche poco prevenibili) e i benefici di cui non beneficerebbe sono solo potenziali ed assolutamente non certi. Cruciale per l'avvio di uno studio randomizzato è proprio questa non certezza di beneficio perché lo studio non potrebbe essere avviato se vi fossero già risultati che certificano che il nuovo farmaco è migliore del miglior competitore. Dopo le fasi iniziali di utilizzo sull'uomo, questi risultati sono raramente disponibili. Come ben sa chi ad esempio lavora in campo oncologico, è purtroppo difficile che si scopra un farmaco "miracoloso", capace cioè di cambiare così tanto il decorso della malattia, da non necessitare di un confronto con lo standard esistente. In aggiunta, la maggior parte delle terapie oncologiche è di una complessa combinazione di farmaci, ottimizzata via via nel tempo con tanti studi clinici, molti dei quali randomizzati, che hanno pazientemente guadagnato terreno sul tumore. Come inserire un nuovo farmaco e come provare che esso migliora il risultato già dato dagli altri in uso, senza creare seri problemi di tossicità, è fondamentale che vanga fatto per non regredire nei risultati raggiunti.

Il team multidisciplinare che propone uno studio randomizzato deve documentare che esso sia necessario, proprio e prima di tutto dal punto di vista etico, e solo secondariamente dal punto di vista scientifico. I comitati etici e gli enti regolatori sono i guardiani di questa eticità e non possono avere pregiudizi rispetto alla randomizzazione. Possono e devono invece essere sempre attenti a che essa non sia utilizzata come metodo quando non necessaria. Il paziente che entra in uno studio randomizzato ben disegnato ed approvato, può quindi stare tranquillo che non sarà una cavia, anche perché in ogni momento è libero di recedere dal consenso dato a partecipare. Dal punto di vista biostatistico, vi è stata negli ultimi anni un'attenzione estrema verso questi problemi, anche sotto la giusta pressione di velocizzare l'iter di verifica dei farmaci, dal laboratorio alla pratica clinica, ma soprattutto perché coloro che fanno ricerca con l'intento di migliorare la capacità di cura, e ce ne sono molti, sono molto attenti a salvaguardare i pazienti da promesse infondate ed a garantire di fare tutto il possibile per un esito positivo. Nuovi metodi statistici consentono ora di pianificare in maniera parsimoniosa la numerosità dello studio, di monitorare e modificare più efficientemente lo studio, durante il suo svolgimento in modo, ad esempio, di interromperlo prematuramente ed introdurre il nuovo farmaco per tutti i pazienti se i risultati preliminari spazzano via l'incertezza sul beneficio ed anche di interromperlo nel caso in cui il potenziale beneficio si rivela indimostrabile già prima della conclusione. Non solo questo, ma molti studi possono essere modificati per adattarsi a nuove situazioni emerse anche da fonti esterne allo studio stesso, che ad esempio consiglino di modificare i criteri di somministrazione e le terapie di supporto per il bene dei pazienti. Molti studi si dotano di un comitato di esperti indipendenti internazionali che possano controllare periodicamente, con uno sguardo critico, i dati che vanno accumulandosi nello studio e nella comunità scientifica, per stimolare i responsabili dello studio a rivederne eventualmente l'impianto o addirittura ad interromperlo nel caso venissero a mancare i presupposti etici o scientifici.

La comunità scientifica non sarebbe degna di tale nome se non perseguisse la costante ricerca della verità, con l'umiltà di affrontare il confronto ed il dialogo, e questo vale tanto più in ambito biomedico, dove il bene del paziente deve essere la priorità in ogni azione.

Maria Grazia Valsecchi
Direttore del Centro di Biostatistica per l'Epidemiologia Clinica
Dipartimento di Scienze della Salute
Università di Milano Bicocca