

X Congresso Nazionale SITECS: le sfide della ricerca clinica

Il 21 e 22 ottobre si è tenuto a Milano il X Congresso Nazionale della Società di Terapia Clinica e Sperimentale (SITECS). Dopo il successo della scorsa edizione, anche il Congresso di questo anno si è aperto con una giornata pregressuale, organizzata in collaborazione con SISA Regione Lombardia, dedicata alla ricerca clinica e di base nell'ambito dell'aterosclerosi. Come di consueto, è stato dato ampio spazio alle più recenti evidenze emerse nell'area cardiovascolare e all'approfondimento delle novità terapeutiche nel campo delle dislipidemie familiari. Si è discusso anche delle nuove linee guida EAS/ESC per il controllo delle dislipidemie, con l'intento di individuare alcune priorità di intervento, e della terapia cronica nell'anziano, tenendo conto non solo dei dati epidemiologici ma anche della unicità clinica del paziente. Come è ormai consuetudine, si è infine discusso dei farmaci equivalenti e del loro utilizzo nella realtà clinica italiana, a partire dalle evidenze derivanti dall'analisi dei database amministrativi.

Il congresso è stata l'occasione per approfondire alcune tematiche di particolare attualità, come evidenziato dalle letture del dottor Andrea Poli 'Etica e ricerca: come garantire il progresso scientifico' e del professor Giuseppe Mancina 'I grandi trial clinici. Hanno un futuro?'.
Durante l'ultimo decennio sono infatti emersi alcuni scenari che stanno condizionando l'evoluzione culturale, economica e organizzativa dei sistemi sanitari, tra cui la crescita esponenziale dell'informazione biomedica, che ha reso sempre più difficile l'aggiornamento professionale del medico, e l'evidenza che l'assistenza ricevuta dai pazienti non riflette adeguatamente i risultati della ricerca, perché diversi fattori ostacolano il loro trasferimento nella pratica clinica. Questi eventi hanno favorito la crescita culturale dell'evidence-based medicine – medicina basata sulle evidenze – che, secondo la sua definizione originale, consiste "nell'integrare l'esperienza del medico con le migliori evidenze scientifiche disponibili dalla letteratura".

I trial randomizzati e controllati (RCT) sono ritenuti la miglior fonte di evidenze per la pratica clinica. La numerosità dello studio è calcolata in modo da ottenere la potenza statistica adeguata alla rilevazione dell'end point e la randomizzazione consente un accettabile bilanciamento dei gruppi rispetto a caratteristiche note o sconosciute. I rigidi criteri di inclusione ed esclusione garantiscono al trial un'elevata validità interna (la validità interna di una ricerca risponde al quesito: i risultati trovati rispecchiano effettivamente il fenomeno studiato o dipendono da altre variabili non considerate?), ma ne limitano la trasferibilità a una popolazione non selezionata. Oltre a ciò, altre condizioni sono strettamente

controllate: la somministrazione del farmaco, l'aderenza alla terapia, l'uso di altri farmaci. Infine, la numerosità campionaria e la durata dello studio possono non essere sufficienti per la rilevazione di eventi avversi, specie se rari, associati ad esposizione cronica o se compaiono a distanza di tempo. Ugualmente critiche sono le analisi statistiche ed eventuali modifiche post-hoc del disegno dello studio. L'analisi per *intention to treat* e quella per *protocol* presentano bias che possono inficiare i risultati della ricerca. In particolare, in presenza di un elevato numero di *drop-out* (cioè pazienti che abbandonano lo studio), la prima tenderebbe ad escludere la presenza di una differenza tra i trattamenti indagati. Meno prevedibile risulta la direzione dell'analisi per *protocol*, influenzata soprattutto dallo sbilanciamento dei due bracci dovuto ad eventuali differenti percentuali del *drop-out*.

La questione della selezione dei pazienti è cruciale, contribuendo largamente alla discrepanza tra i pazienti arruolati nel trial e quelli che, anche nell'ambito di simili fasce di età e livello di rischio, caratterizzano la pratica clinica. L'esclusione dai trial di pazienti con gravi comorbidità costituisce una rilevante limitazione, specie nei trial in ambito cardiovascolare, perché in tal modo lo studio viene privato di dati su importanti potenziali fruitori dell'intervento. Un altro importante limite è la necessità, per gli RCT basati su eventi clinici letali e non, che nell'arco del follow-up il loro numero sia sufficiente a dare al confronto dei diversi gruppi terapeutici potenza statistica adeguata. Ciò richiede l'arruolamento di soggetti anziani o comunque a rischio elevato, con la conseguenza di dover estrapolare i dati raccolti a soggetti più giovani o a rischio minore. Da ciò il paradosso che l'informazione disponibile in campo di prevenzione cardiovascolare è più carente per le fasce di popolazione che più interessano la prevenzione, e che tale carenza riguarda in modo particolare il vantaggio generato dall'intervento sull'aspettativa di vita, vantaggio che nei pazienti anziani sarà necessariamente assai più ridotto che in fasce più giovani di età.

Altro punto chiave è la durata costitutivamente limitata dei trial, che costringe a proiettare dei risultati ottenuti a breve termine su un orizzonte temporale molto più lungo. L'estrapolazione del beneficio, al di là della durata del trial, si effettua solitamente analizzando l'andamento temporale delle curve di mortalità e morbilità CV nel trial stesso, assumendo che la loro progressiva divergenza tra i gruppi randomizzati indichi il mantenimento o addirittura l'incremento del beneficio negli anni successivi. Tuttavia, non necessariamente l'andamento ipotizzato corrisponde alla realtà, considerando il progressivo invecchiamento del paziente. Il problema è rilevante soprattutto nella gestione di ipertensione, dislipidemie e diabete, dove vengono raccomandate terapie in cronico sulla base di dati di durata assai più limitata dei 30-40 anni di sopravvivenza di molti pazienti, o almeno dei pazienti di mezza età o più giovani.



In generale, i limiti degli RCT devono essere tenuti presenti nell'interpretazione dei dati dei trial e i risultati di questi studi dovrebbero essere integrati nelle decisioni cliniche con informazioni da altre fonti. In ambito cardiovascolare, i trial futuri dovrebbero concentrarsi principalmente su interventi mirati al rallentamento dell'evoluzione della malattia, dedicando maggiore attenzione alla fascia di popolazione relativamente giovane e a basso livello di rischio, che non "produce" eventi ma che dovrebbe trarre dalla prevenzione i maggiori vantaggi a lungo termine (sia in termini clinici che farmaco-economici).

Dai trial si attende infatti la produzione di robuste evidenze scientifiche in grado di guidare la pratica medica quotidiana. Ciascun messaggio scientifico emerso dagli studi disponibili è ulteriormente elaborato (attraverso revisioni sistematiche e/o metanalisi) per sintetizzare l'indirizzo prevalente della letteratura, da integrarsi entro la gerarchia delle fonti di riferimento per la prassi clinica (raccomandazioni, protocolli operativi e/o linee guida). La questione relativa ai potenziali conflitti di interessi e alla possibilità che i rapporti professionali tra ricercatori e aziende possano avere implicazioni sull'indipendenza e l'affidabilità della ricerca scientifica, è oggetto di forte dibattito. È giustificato considerare a priori di valore limitato la ricerca e le opinioni dei ricercatori che collaborino con l'industria? È davvero razionale l'esclusione dei ricercatori che collaborano con aziende dalla preparazione di rassegne, editoriali, linee guida, etc? Esistono altri tipi di conflitti di interesse (per esempio di natura ideologico/culturale) che possono minare l'obiettività degli esperti?

Come già espresso sul tema dalla Consulta Cardiovascolare, i vantaggi della collaborazione tra mondo scientifico e mondo aziendale sono molteplici. La collaborazione tra questi mondi va tutelata, anche per la sua importanza nel finanziamento della ricerca e nel facilitare il trasferimento delle conoscenze e delle sue applica-

zioni al mondo del reale e quindi al grande pubblico. È interesse comune del mondo scientifico e aziendale che il rapporto tra aziende ed esperti/organismi di ricerca sia del tutto trasparente, e finalizzato in primis all'acquisizione di nuove conoscenze di alta qualità nei settori di interesse. Esistono possibili interventi protettivi: ad esempio, va preclusa la possibilità da parte dello sponsor di promuovere modifiche del protocollo, una volta che esso sia stato definito, e va preclusa la possibilità di "non pubblicare" i dati, se difformi dalle attese e/o potenzialmente sfavorevoli per lo sponsor. Il processo di selezione degli esperti da coinvolgere nella ricerca sponsorizzata da parte delle aziende si basa per lo più sulle loro competenze tecnico-scientifiche e sulla loro capacità di produrre significativi progressi delle conoscenze nel settore. La presenza di tali esperti è la migliore garanzia del fatto che questi progetti, sul piano dell'elaborazione del protocollo, della metodologia di studio, dell'interpretazione dei risultati, saranno basati sui migliori standard scientifici del momento. Per questi motivi l'esclusione di queste figure dalle attività di maggior prestigio (redazione di editoriali, linee guida, corsi di aggiornamento) della comunità scientifica porterebbe ad un impoverimento significativo di questi prodotti della comunità stessa. Infine, i conflitti di interesse di natura non strettamente finanziaria andrebbero ricercati e resi noti (nonostante sia oggettivamente difficile e talora impossibile) con la stessa enfasi dedicata a quelli di carattere finanziario. Se i conflitti di interesse verranno gestiti correttamente e in modo trasparente dalla comunità scientifica, il criterio di riferimento potrà tornare ad essere quello generale: e cioè valutare gli esperti e i loro contributi sulla base del loro valore scientifico assoluto, e non di chi li ha finanziati.

Manuela Casula, Alberico L. Catapano
Società Italiana di Terapia Clinica e Sperimentale