

RIFLESSIONI SUGLI ASPETTI ETICI DELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE CONTROLLATE*

Ettore Marubini

Istituto di Statistica Medica e Biometria, Università degli Studi di Milano

La presente nota costituisce una rielaborazione della omonima relazione inaugurale da me presentata al 2° Congresso Nazionale della Società Italiana di Statistica Medica ed Epidemiologia Clinica (SISMEC) (Brescia, 2-4 Ottobre 2003)

Il mio ideale interlocutore è lo statistico medico membro di un Comitato Etico (CE) al quale vado sottoponendo alcune considerazioni critiche che gli possano essere di stimolo per una serie di riflessioni da sviluppare prima di iniziare la valutazione di un protocollo.

Ritengo sia ragionevole affermare che i requisiti essenziali che il protocollo di una Sperimentazione Clinica Controllata Randomizzata (SCCR) di superiorità debba soddisfare, affinché la stessa possa essere approvata dal CE, siano sintetizzabili come segue:

1. Rilevanza clinica del quesito.
2. Stato di incertezza (*Equipoise State*) (ma con l'attesa che il trattamento sperimentale dia risultati migliori del trattamento standard).
3. Il disegno dello studio deve essere tale da consentire un test statistico appropriato a saggiare l'ipotesi concernente l'effetto della terapia sperimentale proposta.
4. Consenso informato.
5. Esplicita protezione del paziente da eventuali danni, con polizza assicurativa.

Come definizione di "*Stato di incertezza*" ritengo chiarificante quella data da Passamani nel 1991: *Clinical Equipoise "means that on the basis of the available data, a community of competent physicians would be content to have their patients pursue any of the treatment strategies being tested in a randomized trial, since none of them have been clearly established as preferable"*.

* Questa nota è stata redatta nell'ambito di una ricerca supportata dal Consiglio Nazionale delle Ricerche (contratto N° CU02.00264.ST97)

Com'è noto il rifiuto dell'ipotesi nulla porta all'affermazione di superiorità del trattamento sperimentale e la SCCR è considerata "*positiva*"; al contrario, il non rifiuto dell'ipotesi nulla porta a considerare la SCCR come "*negativa*". Ciò significa che il risultato è "*non conclusivo*": né il trattamento sperimentale può giudicarsi superiore allo standard, né il trattamento standard può giudicarsi superiore allo sperimentale, né si può concludere che i due siano equivalenti.

Nell'ambito della terapia farmacologica vi è oggi in atto una tendenza a proporre un numero sempre maggiore di SCCR condotte secondo la tipologia degli studi di equivalenza o di non inferiorità; l'approvazione di queste SCCR da parte del CE comporta aspetti etici di notevole rilevanza.

Secondo Garattini et al. (2003) questa tendenza "... è non etica per molte ragioni: prima: è concettualmente difficile stabilire i limiti (eccesso di eventi di risposta) che definiscono un farmaco come equivalente o non inferiore; seconda: i disegni delle sperimentazioni cliniche di equivalenza o di non inferiorità riflettono anche considerazioni economiche. L'autorizzazione alla registrazione è più facile da ottenersi quando i ricercatori hanno saggiato e dimostrato l'equivalenza piuttosto che quando hanno saggiato e non dimostrato la superiorità; terza: i pazienti che partecipano ad una sperimentazione di equivalenza o di non inferiorità debbono essere chiaramente informati che la sperimentazione non produrrà alcun miglioramento reale nella loro salute o nella salute dei futuri pazienti". Gli Autori aggiungono però: "... vi sono in realtà dei casi in cui le sperimentazioni di equivalenza o di non inferiorità sono appropriate e non pongono problemi etici – per esempio, nel saggiare un nuovo farmaco con una via di somministrazione più conveniente (orale invece di iniettabile) o una somministrazione con minor numero di dosi. ... L'equivalenza può anche essere accettabile per ragioni di salute pubblica, quali un prezzo inferiore o un impatto ridotto sull'ambiente (ad esempio preparati privi di fluoroclorocarbonio)".

A commento dell'articolo testé citato, in una lettera inviata al *British Medical Journal*, Cesana e Marubini (2003) puntualizzano: "... In accordo alla Dichiarazione di Helsinki (2000) l'obiettivo primario della ricerca medica è quello di migliorare i trattamenti per i pazienti" e quindi le SCCR di equivalenza o di non inferiorità non si dovrebbero eseguire, ma Garattini et al. (2003) asseriscono che le SCCR di equivalenza o di non inferiorità sono "appropriate e prive di problemi etici" se hanno come obiettivo una maggiore facilità di somministrazione (attenzione rivolta al paziente) o costi inferiori (attenzione rivolta al Servizio Sanitario Nazionale). Si può anche aggiungere che la comunità medica necessita di alternative terapeutiche equivalenti per pazienti che non rispondono ai trattamenti standard o non possono essere trattati con questi ultimi per reazioni avverse (allergie).

Sembra pertanto che vi siano due “aspetti etici” (individuale e collettivo) che possono essere parzialmente in conflitto. Il fatto fondamentale è che i clinici possono eseguire SCCR etiche solo se si trovano nello stato di incertezza (*equipoise state*) ma si attendono che il farmaco in esperimento si dimostrerà migliore di quello standard e ciò deve ancora essere provato scientificamente (*modello di esperimento clinico controllato*). È difficile stabilire quale sia il livello di superiorità in cui i medici credono o se, alternativamente, accettino che la differenza sia approssimativamente nulla rimanendo però entro i limiti di equivalenza clinica (fissata appropriatamente da comitati di esperti, da agenzie regolatorie, etc, invece che dall'industria farmaceutica).

Concordiamo con Garattini et al. che la ricerca medica deve essere realizzata se il quesito sottostante riflette una reale esigenza clinica, ma ciò vale per ogni tipo di SCCR, non solo per quelle di equivalenza o di non inferiorità. Inoltre vorremmo rivolgere l'attenzione ad un altro punto importante. Se uno studio di superiorità è negativo (cioè senza risultati statisticamente significativi), nella letteratura vi è tendenza a concludere a favore dell'equivalenza tra il farmaco nuovo e quello standard come riferito ad esempio nella SCCR Gusto III (1996): “... *reteplase is not superior to alteplase for the treatment of acute myocardial infarction. However, in terms of 30-day mortality, ... the results of reteplase therapy were similar to those of alteplase therapy. Furthermore, because the long half-life of reteplase allows for bolus therapy, it is easier to administer*”.

A parte il fatto che questa conclusione deriva dall'errata considerazione che il non rifiuto dell'ipotesi nulla equivalga alla sua accettazione, quest'approccio è discutibile dato che lo studio può avere una potenza insufficiente a dimostrare una differenza che deve essere considerata maggiore della soglia clinicamente accettabile per l'equivalenza. SCCR di equivalenza o di non inferiorità che si concludono con un risultato statisticamente non significativo permettono di raggiungere una definitiva conclusione di inferiorità, a differenza delle SCCR di superiorità i cui risultati possono essere erroneamente e non eticamente interpretati a sostegno della non inferiorità. In conclusione, un risultato di “equivalenza” emergente da uno studio di equivalenza appropriatamente disegnato, si può considerare eticamente e scientificamente più valido di una conclusione di “equivalenza” emergente da una “negativa” SCCR di superiorità.

Problemi etici peculiari e di rilievo particolare sono posti dalle SCCR eseguite in ambito chirurgico, specificatamente quando ad una terapia demolitiva di uso corrente si voglia sostituire una nuova terapia di tipo conservativo. Nella chirurgia del carcinoma della mammella ne è un esempio la SCCR “MI1 Trial Mastectomia versus Quadrantectomia” attivata nel 1973 presso l'Istituto Nazionale per lo Studio

e la Cura dei Tumori di Milano. In essa la rilevanza sociale del problema era posta in luce dall'istanza fortemente percepita dalle donne di poter conservare il proprio organo quando fosse stato diagnosticato un tumore di piccole dimensioni (T1, N0, N1a, M0). Al beneficio ottenibile si contrapponeva un aumento nel rischio di ricadute locali, ancorché, alla luce delle conoscenze biologiche allora disponibili, apparisse ragionevole presumere che l'eventuale ricaduta locale non avrebbe avuto riflessi sulla sopravvivenza. Infatti nel paragrafo "12 – Valutazione dei risultati" del Protocollo della SCCR si legge:

1.1 Il primo livello di informazione che si richiede a questa sperimentazione è l'intervallo libero tra terapia e comparsa della prima recidiva o metastasi ...

1.2 Il secondo livello di informazione che si richiede è la sopravvivenza ...

I risultati a lungo termine della SCCR MI1 sono stati recentemente pubblicati da Veronesi et al. (2002) dopo un follow-up la cui durata mediana è pari a 20 anni. L'incidenza grezza cumulativa di ricadute locali è riportata nella figura 1:

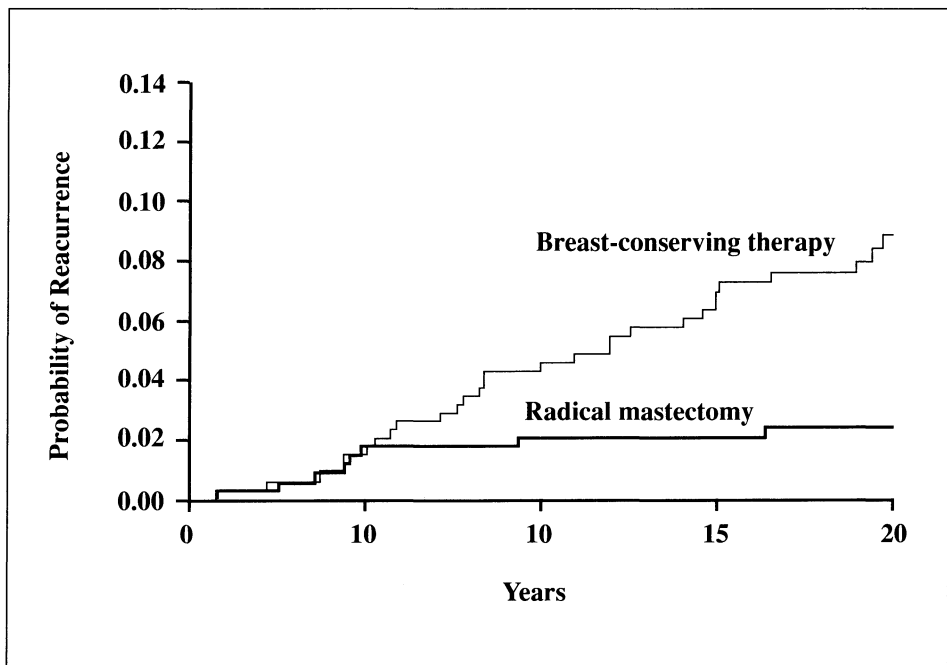


Fig. 1: Incidenza cumulativa di ricadute locali.

Da essa si evidenzia che l'incidenza cumulativa di ricadute locali è 8.8% nel gruppo delle pazienti trattate con quadrantectomia, e 2.3% in quelle mastectomizzate. Si noti peraltro che le ricadute locali sono riscattabili con un secondo intervento chirurgico. Al contrario non vi fu differenza significativa tra i due gruppi nelle incidenze cumulative di carcinoma mammari controlaterali, di metastasi a distanza e di secondi tumori primari. L'esperienza di vita dei due gruppi è riportata nella Figura 2 insieme con la sopravvivenza attesa (expected) nella popolazione generale di donne della stessa coorte di età (in assenza di malattia). Le due curve di sopravvivenza sono praticamente coincidenti; la probabilità di morte, dopo 20 anni di follow-up, è risultata del 41,7% nel gruppo sottoposto a terapia conservativa e del 41.2% nel gruppo trattato con mastectomia radicale ($p = 1.0$).

I risultati di questa SCCR sono sovrapponibili a quelli pubblicati da Fisher et al., (2002); ambedue queste SCCR furono programmate e condotte come studi di superiorità (inappropriatamente, dato che, al più, la curva di sopravvivenza delle donne con terapia conservativa della mammella avrebbe potuto sovrapporsi a

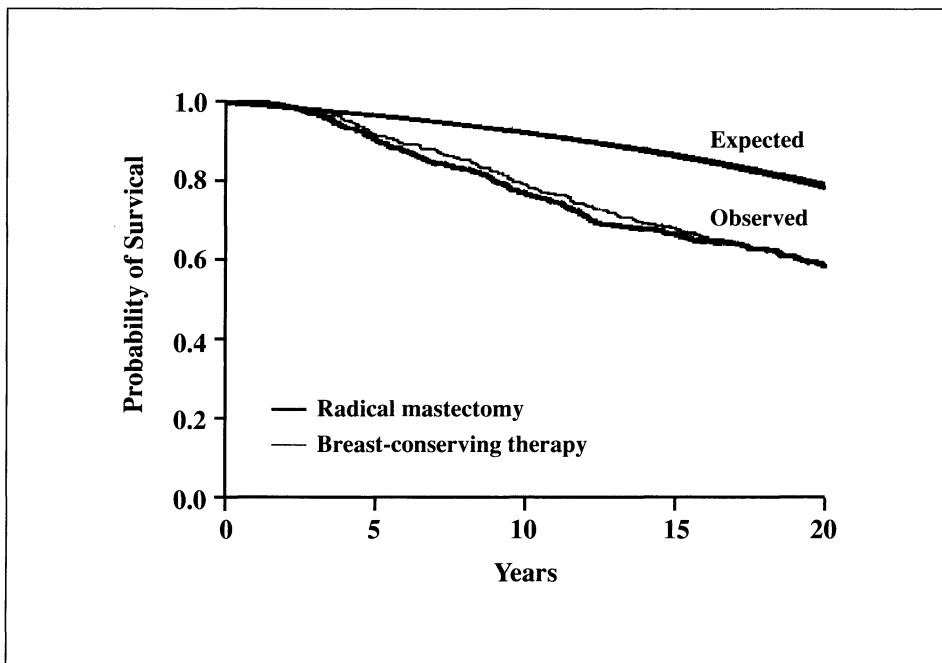


Fig. 2: Esperienza di vita dei due gruppi con differente trattamento chirurgico.

quella delle donne mastectomizzate) e coerentemente a questa tipologia ne furono analizzati i risultati. Pur essendo studi con risultati “negativi”, queste SCCR forniscono l’evidenza scientifica che oggi consente l’utilizzazione, a livello internazionale, della terapia conservativa della mammella in caso di tumori di piccole dimensioni.

A conclusione di questa nota vorrei ricordare al mio ideale interlocutore quanto afferma A.B. Hill (1963): “... *dalla mia collaborazione con i medici nelle Sperimentazioni Cliniche ho imparato che tanto più lo statistico comprende la relazione medico-paziente e il problema etico concreto ed unico del medico, tanto meglio egli può essere di aiuto nel programmare una sperimentazione che può essere meno che ideale da un punto di vista sperimentale, ma verosimilmente di un certo e forse considerevole valore per la medicina.*” “... *cosa ancora più importante, ho imparato che, benché lo statistico di per sé possa non vedere mai il paziente..., nondimeno non può starsene seduto in poltrona in atteggiamento distaccato e olimpico comodamente scaricando se stesso da ogni responsabilità etica. Come partecipe di un giudizio condiviso dovrà assumere pienamente la responsabilità della decisione...*”.

Non si può che concordare totalmente con quanto espresso da A.B. Hill. Dall’entrata in vigore del decreto legge Bindi del 18.03.98 non si tratta più soltanto del binomio medico-statistico, ma la condivisione di responsabilità è a carico di tutti i componenti del comitato etico.

Bibliografia

1. CESANA M.B., MARUBINI E.: Further topics for research ethics committees. B.M.J., Letter to the Editor 2003; 26 June
2. FISHER B., ANDERSON S., BRYANT J., et al.: Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. N.Engl.J.Med., 2002; 347: 1233-41
3. GARATTINI S., BERTELE V., LIBASSIL.: How can research ethics committees protect patients better? B.M.J., 2003; 236: 1199-01
4. HILL A.B.: Medical ethics and controlled trials. B.M.J., 1963; 1: 1043-49
5. PASSAMANI E.: Clinical trials-are they ethical? N. Engl.J.Med., 1991; 324: 1589-92
6. VERONESI U., CASCINELLI N., MARINONI L., GRECO M., SACCOZZI R., LUINI A., AGUILAR M., MARUBINI E.: Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. N.Engl.J.Med., 2002; 347: 1227-32
7. World Medical Association - The Declaration of Helsinki, 2000, (accessed May 2003)