

Sperimentazioni pre-registrative: una conoscenza provvisoria?

Marina Maggini, Roberto Raschetti

Nel 1948 il *British Medical Journal* pubblicava un articolo sulla sperimentazione controllata randomizzata (randomized controlled trial - RCT) della streptomina per il trattamento della tubercolosi, considerato la prima testimonianza storica, almeno nelle riviste scientifiche di riferimento, di questo tipo di studi. Il trial, progettato e condotto da Austin Bradford Hill (1897-1991)¹, era iniziato nel 1946 e aveva vissuto anche fasi di grande tensione sociale a causa delle enormi attese da parte dei cittadini (la tubercolosi era una delle principali cause di morte in Inghilterra), della scarsa disponibilità del farmaco (prodotto negli USA e reso disponibile in Europa in limitate quantità) e di una forte opposizione concettuale di parte della classe medica nei riguardi del processo di randomizzazione che veniva liquidato come semplice “metodo statistico di prova dei trattamenti”. A tutto ciò si aggiungeva anche la critica secondo la quale l'investigare i casi collettivamente o per gruppi non avrebbe poi consentito di riconoscere *a priori* i singoli casi che avrebbero potuto trarre giovamento dal trattamento. Si dice che Bradford Hill rispondeva ironicamente: “Ditemi voi i criteri per distinguere i pazienti che rispondono rispetto a quelli che non rispondono ed attorno a tali criteri costruiamo il trial”. La pubblicazione di questa sperimentazione sul *BMJ* era accompagnata da un editoriale nel quale, tra le altre cose, si affermava: «È proprio quando un gruppo di pazienti si ristabilisce che abbiamo a che fare con il dilemma *post hoc propter hoc*. Il risultato è dovuto al trattamento o alla *vis medicatrix naturae*?».

Nel 1962 un intervento legislativo statunitense era destinato a cambiare, non solo negli Stati Uniti, la modalità di valutazione e registrazione dei farmaci: il Kefauver-Harris “Drug Control Act”. Questo intervento, emendando un precedente atto (“Food, Drug & Cosmetic Act” del 1938), introduceva l'obbligo di rendere disponibile, per tutti i farmaci, la documentazione relativa alla loro efficacia e non solo quella relativa alla loro sicurezza (come previsto dalla precedente legislazione).

Naturalmente ci furono forti resistenze all'introduzione di queste nuove norme, resistenze che però furono superate sotto la spinta emotiva del caso talidomide, farmaco che era stato fortemente promosso in Europa come sedativo e anti-nausea, soprattutto in gravidanza, e che tanti spaventosi

danni aveva provocato nei bambini nati da donne che lo avevano assunto durante la gestazione.

L'adozione delle nuove norme comportò un programma di rivalutazione di tutti i medicinali introdotti sul mercato negli Stati Uniti dal 1938 al 1961 (il programma DESI: Drug Efficacy Study Implementation). Il DESI rivalutò, in quasi vent'anni di attività, la documentazione relativa ad oltre 3000 prodotti medicinali, classificandone circa 1/3 come definitivamente inefficaci.

È da sottolineare che, già a partire dagli anni '50 dello scorso secolo, medici e ricercatori avevano sempre più adottato il modello degli RCT dimenticando, però, il messaggio sul quale molto insisteva Ronald Aylmer Fisher (1890-1962), che qualsiasi risultato sperimentale è solo una stima della vera differenza fra i trattamenti e che un qualsiasi risultato della ricerca empirica, anche se derivante da studi randomizzati, fornisce al più una “conoscenza provvisoria” della situazione reale. Successivamente a queste riflessioni di Fisher è emersa l'idea degli RCT come “macchine-dispositivi” in grado di fornire una risposta dicotomica definitiva di tipo Sì/No.

Più recentemente c'è stato un rinnovato interesse su questi temi che ha condotto ad esplorare l'area di ciò che chiamiamo “forza delle prove scientifiche”, stimolando la consapevolezza che su molti argomenti clinici abbiamo bisogno di una pluralità di metodi per presentare ed analizzare le stime degli effetti di un trattamento. Tale indirizzo, ancora una volta, si è sviluppato sulla logica che guidava Fisher, per il quale le inferenze statistiche valide non devono solo soddisfare certe condizioni matematiche ma ci devono anche ricordare il carattere provvisorio della nostra conoscenza, rigorosamente incerta (rigorously specified uncertainty).

Ragionando all'interno del contesto della Evidence-Based Medicine (EBM) una delle principali esigenze che, nel caso delle terapie farmacologiche, è emersa nel corso degli anni è stata quella di una più attenta valutazione dell'effettiva trasferibilità nella pratica clinica delle conoscenze originate dagli RCT condotti nelle fasi pre-registrative dei farmaci. Necessità determinata dall'accelerazione dei tempi per l'approvazione e la commercializzazione dei farmaci, ma anche da una fiducia, talvolta acritica, nei risultati ottenuti nei trial. Una delle posizioni che involontariamente è stata stimolata dal-

la EBM è stata, infatti, quella di far ritenere gli RCT come la forma di ricerca epistemologicamente più valida (se non addirittura l'unica) disponibile in campo biomedico. Ma questo punto di vista è sostanzialmente quello della "validità interna", vale a dire quello che meglio garantisce la correttezza dei risultati nella conduzione di uno specifico studio.

Nella valutazione del ruolo giocato dagli RCT, nell'ambito del processo di acquisizione di nuova conoscenza, esistono però anche altre dimensioni legate ad aspetti quali, ad esempio, quello della "validità esterna", o generalizzabilità dei risultati ottenuti da un RCT alla popolazione di persone destinatarie del trattamento. In pratica, mentre il disegno sperimentale risponde bene alla domanda "il trattamento è efficace in condizioni ideali?", la questione se il trattamento sia utile in situazioni ordinarie per un paziente medio reale non trova, in generale, adeguata risposta negli RCT. In aggiunta a ciò, dopo l'immissione in commercio, i farmaci sono molto spesso soggetti ad un uso allargato, in termini quantitativi e qualitativi, rendendo molto diverse le condizioni reali di uso rispetto a quelle studiate nei trial. Inoltre è divenuto chiaro come molta della conoscenza relativa al profilo di rischio di un farmaco non possa essere acquisita nell'ambito delle attività di sperimentazione clinica.

Nel corso degli ultimi decenni si è affermata, quindi, l'esigenza, soprattutto per molecole di particolare interesse clinico, di continuare lo studio in una situazione epidemiologica in cui la popolazione in esame è quella "naturalmente" esposta alla terapia e le condizioni di utilizzo sono quelle derivanti dalla realtà prescrittiva. Tale impostazione, sempre più evidenziata anche nel dibattito scientifico internazionale, non ha come finalità la ridiscussione dei risultati eventualmente ottenuti nell'ambito degli RCT, ma quella di completare il quadro conoscitivo complessivamente disponibile affermando l'irrinunciabile complementarità fra i vari tipi di studi. Le stesse Agenzie regolatorie hanno sempre più adottato strategie che, al momento dell'autorizzazione all'immissione in commercio, richiedono alle aziende processi di valutazione post-marketing personalizzati per molecola.

In Italia la procedura di registrazione della Ribavirina per il trattamento dell'epatite cronica C, atto di per sé puramente regolatorio pubblicato

nella Gazzetta Ufficiale il 19 novembre 1999, ha consentito di creare un'occasione che, per la prima volta in Italia, grazie al coinvolgimento dei diversi livelli istituzionali (Ministero della Salute, Commissione Unica del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità, Regioni) e delle diverse componenti della ricerca clinica, ha portato alla predisposizione di un "modello" di studio i cui obiettivi generali erano quelli di: migliorare la conoscenza delle caratteristiche della popolazione effettivamente trattata, valutare l'appropriatezza del trattamento, migliorare la definizione dei profili di rischio, identificare variabili predittive per l'ottimizzazione del profilo di efficacia. Allo studio IMPROVE² ne sono seguiti molti altri (CRONOS³, ANTARES⁴, ecc.) e alcuni dei più rilevanti vengono descritti nelle pagine successive.

Nel tempo c'è stata anche un'evoluzione terminologica passando dall'idea di studio post-marketing a quella di registro inteso come sistema organizzato per una raccolta sistematica di dati (sia clinici, sia di altra natura) che utilizza i metodi degli studi osservazionali per valutare specifici esiti.

Il presente fascicolo, che raccoglie le esperienze più significative in questa area, costituisce un'occasione importante per sottolineare il ruolo fondamentale dei registri nella valutazione post-marketing dei farmaci, ma anche per discutere delle possibili criticità legate ai problemi di completezza del follow-up, di possibili bias e della qualità delle rilevazioni condotte attraverso tali sistemi.

Bibliografia

1. Medical Research Council Streptomycin in Tuberculosis Trials Committee. Streptomycin treatment for pulmonary tuberculosis. *BMJ* 1948; 2: 769-82.
2. Istituto Superiore di Sanità. Indagine Multicentrica sul Profilo d'uso della Ribavirina: un Osservatorio per la Valutazione degli Esiti (IMPROVE). *Rapporti ISTISAN* 2001; 1: 28.
3. Raschetti R, Maggini M, Sorrentino GC, Martini N, Caffari B, Vanacore N. A cohort study of effectiveness of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Eur J Clin Pharm* 2005; 61: 361-8.
4. Studio Osservazionale ANTARES. Trattamento dei pazienti affetti da artrite reumatoide con farmaci "biologici" anti-TNF α . *BIF* 2001; 3: 54-5.