

Recensione

I Liberati's principles per una nuova governance della ricerca

di Luciano De Flore

È significativo che l'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) abbia organizzato un webinar dedicato a una riflessione sulla nuova governance della ricerca in oncologia, riletta alla luce dei cosiddetti *Liberati's principles*, i criteri per una ricerca indipendente e di qualità, riassunti da Alessandro Liberati in una memorabile lettera a *The Lancet* del novembre del 2011, una sorta di testamento scientifico, poco tempo prima di morire. Nell'ambito dei Mercoledì dell'oncologia, il 4 maggio un panel di esperti, introdotti dal Presidente eletto AIOM Franco Perrone, ha discusso un tema particolarmente sensibile e vicino alla pratica oncologica come appunto la governance della ricerca, proprio alla luce dei principi elencati da Alessandro Liberati.

La questione è aperta: basti pensare che, prima della pandemia, il 40% delle sperimentazioni censite dal Rapporto AIFA sugli studi clinici riguardava l'oncologia, anche e soprattutto grazie all'intensa attività di ricerca che ogni anno propone nuovi farmaci candidati alla pratica clinica. Il webinar ha confermato quanto il problema sia rilevante, perché spesso i dati che accompagnano queste nuove terapie non sono sufficienti a definirne il valore e il posizionamento ottimale nei percorsi terapeutici, al di là degli studi registrativi che ne garantiscono l'approvazione regolatoria e l'accesso al mercato. Le agenzie regolatorie sono chiamate a decidere in merito alla registrazione e al rimborso nonostante non di rado non siano messe in condizione di comprendere appieno il valore, il posizionamento e le conseguenze economiche dei nuovi farmaci.

Occorre cambiare prospettiva per andare oltre le istantanee su efficacia e tossicità dei farmaci nei ristretti setting terapeutici oggetto degli studi registrativi, concentrandosi sull'intero percorso terapeutico, sul patient journey¹, nella definizione fatta propria da Franco Perrone, presidente eletto AIOM che ha moderato l'incontro.

Introducendo il workshop, Luca De Flore (direttore de Il Pensiero Scientifico Editore) ha ricordato quanto vivo

fosse l'interesse di Liberati per la qualità della vita della persona malata, un aspetto oggi centrale nelle considerazioni di ogni buon terapeuta, specie in oncologia. Un interesse allora condiviso con un piccolo gruppo di ricercatori, del quale facevano parte, tra gli altri, Giovanni Apolone, Paola Mosconi e Giuseppe Longo. Quest'ultimo, delle raccomandazioni di Liberati, rilancia soprattutto quella per un'assistenza sanitaria basata su buone evidenze scientifiche e che coinvolga il maggior numero possibile di pazienti ben informati, in modo da dimostrarsi nei fatti una ricerca che abbia al centro i bisogni veri dei malati.

Antonio Addis (Dipartimento di epidemiologia SSR Lazio, ASL Roma 1) ha mostrato alcuni dati molto indicativi, facendo notare che, secondo una recente revisione sistematica condotta da Nathan I. Cherny², l'Italia viene seconda in Europa per disponibilità di nuovi farmaci, per di più erogati dal Sistema sanitario nazionale. Tuttavia, permangono interrogativi sulla efficacia delle nuove molecole, distribuite tra immunoterapie, terapie target, anticorpi monoclonali e farmaci per così dire più tradizionali. Su 161 farmaci approvati per uso oncologico negli ultimi 5 anni, meno di un terzo (il 27%) apporta benefici inequivoci sull'overall survival che peraltro continua a non essere l'endpoint primario più ricercato.

In ogni caso, ormai i principi di Liberati vivono ovunque e sono spesso ripresi - consapevolmente o sulla base di un'affinità elettiva che oggi sappiamo riconoscere - da studiosi di tutto il mondo, come nella ricerca pubblicata da Bishal Gyawali e Christopher M. Booth pubblicata di recente su *Nature Medicine*³. Molte terapie oncologiche approvate di recente - secondo Bishal - offrono benefici clinici limitati. Una rivoluzione dettata dal semplice buon senso in oncologia consiglierebbe di dare la priorità invece ai trattamenti che migliorano significativamente la sopravvivenza e la qualità della vita.

Massimo Di Maio (Ospedale Mauriziano, Torino) ha fatto presente l'im-

I mercoledì dell'oncologia:
Una nuova governance della ricerca
in oncologia
AIOM
Webinar, 4 maggio 2022
(<https://bit.ly/302KLCU>)



portanza del dibattito innescato nella comunità oncologica da certe prese di posizione, anche in qualche modo estreme. Il webinar ne ha fornito diretta testimonianza, grazie a un tweet in diretta, con il quale Gyawali ha ringraziato Di Maio e gli altri partecipanti per aver commentato il suo recente lavoro. Secondo Di Maio, è imperativo oggi orientare la ricerca clinica al rapporto con i pazienti oncologici, metterla al loro servizio e sforzarsi affinché risultati comprensibile alla persona malata. Coinvolgimento, valore e formazione sono quindi le tre parole-chiave di una ricerca clinica davvero alla prova dei pazienti oncologici. Non a caso da aprile di quest'anno la rivista ufficiale della European Society for Medical Oncology (ESMO) pubblica dei *plain text summaries*, proprio per facilitare nei non esperti la comprensione dei lavori pubblicati. Siamo ormai all'estremo opposto rispetto alle raccomandazioni, richiamate dall'intervento di Camilla Alderighi (cardiologa del direttivo della Associazione Alessandro Liberati Affiliate Cochrane Centre), dell'ente regolativo americano che nel 1938 insisteva sulla necessità di tagliare fuori il pubblico dal linguaggio medico-scientifico. A dimostrazione di quanto impervio sia il terreno della ricerca tra informazione e persuasione.

Il webinar è risuonato del tutto in linea con la riflessione suggerita dall'Associazione Liberati che - a dieci anni dalla morte per mieloma multiplo del medico e ricercatore al quale deve il proprio nome - ha avviato una serie di iniziative per discutere la praticabilità di una ricerca informata dalle priorità suggerite dai pazienti, attenta alla loro qualità di vita e che aiuti a definire il valore dei nuovi farmaci una volta calati nel contesto della pratica clinica.

A Giovanni Apolone (direttore scientifico dell'Istituto tumori di Milano) abbiamo chiesto quale caratteristica di Alessandro Liberati sarebbe più preziosa oggi per la ricerca clinica in oncologia: «Devo molto ad Alessandro. Mi ha introdotto e seguito nella disciplina della epidemiologia clinica e nel terreno della ricerca clinica. Oltre al rigore

metodologico, ha sempre sottolineato la necessità di far uscire la ricerca dal mondo “ideale” dei grandi istituti e di condurre gli studi dove la medicina era applicata, nella sanità. Questi principi ispiratori, che più di 30 anni fa hanno generato i primi studi collaborativi coinvolgendo decine di ospedali generali, sono ancora attuali, con nuovi nomi (*real world data, real world evidence*), ma la sostanza è sempre quella: identificare i veri bisogni dei pazienti e i gap di conoscenza e condurre studi per produrre evidenze da usare dove servono».

Per chiudere, abbiamo chiesto a Paola Mosconi (Laboratorio per il coinvolgimento dei cittadini in Sanità, Dipartimento di Salute pubblica, Istituto di ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS) perché sono stati così importanti gli studi condotti dal suo gruppo (e da Alessandro) sulla qualità di vita nei pazienti oncologici: «Alla fine degli anni '80 avere pensato che

fossero maturi i tempi per proporre la raccolta di dati sulla qualità della vita da parte dei pazienti è stato fondamentale per stimolare il cambiamento verso la medicina partecipata. Averlo fatto all'interno di studi clinici multicentrici randomizzati su pazienti con diagnosi di tumore della mammella e del colon è stato poi innovazione vera. I tempi erano veramente maturi: non solo i pazienti hanno ben partecipato rispondendo per 5 anni ai questionari, ma le loro rappresentanze si sono fatte carico di discuterne i risultati con i clinici e i decisori. Pazienti, cittadini e associazioni hanno poi cominciato a partecipare a percorsi di formazione sulla ricerca clinica e hanno dato il loro contributo alle conferenze di consenso, alle giurie dei cittadini e ad altre ricerche. Quegli studi sulla qualità della vita hanno dimostrato la fattibilità del coinvolgimento attivo dei pazienti, la rilevanza dei risultati e la loro complementarietà con quelli

clinici. Così in tanti hanno iniziato a occuparsene.

La qualità della vita [come outcome di primario interesse] così come la medicina partecipata [sempre in bilico tra coinvolgimento formale e sostanziale], necessitano tuttavia ancora di tanta attenzione per diventare veramente parte della ricerca clinica e della cura, per dare quelle risposte che la società si aspetta e fornire quel contributo necessario ad un vero cambio di passo».

Bibliografia

1. Perrone F. From snapshots to a movie. Challenging the patterns of academic research. *Recenti Prog Med* 2021; 112: 97-9.
2. Cherny NI. An appraisal of FDA approvals for adult solid tumours in 2017-2021: has the eagle landed? *Nat Rev Clin Oncol* 2022; Apr 28.
3. Gyawali B, Booth CM. Cancer treatments should benefit patients: a common-sense revolution in oncology. *Nat Med* 2022; 28: 617-20.