

Un po' di chiarezza sugli invisibili alla ricerca

Le riflessioni puntuali di un metodologo della sperimentazione clinica

La scarsa rappresentatività dei pazienti inseriti nelle sperimentazioni cliniche è considerata uno dei fattori centrali che determinano la differenza tra l'efficacia ottimale di un intervento, misurata nelle condizioni artificiali che si creano nella sperimentazione clinica (*efficacy*), e i suoi effetti sulle popolazioni alle quali è destinato (*effectiveness*). Questi pazienti tendono a essere molto particolari, rispetto ai potenziali destinatari dell'intervento, per età, sesso, prognosi, comorbidità, "fitness", e anche per caratteristiche sociali (livello di reddito/istruzione, appartenenza a specifici gruppi etnici o linguistici, ecc).

Dove nasce la confusione

In quasi tutte le discussioni sulla metodologia delle sperimentazioni cliniche, si confondono però le due principali problematiche che derivano da queste differenze:

1. in un'ottica di sanità pubblica, l'impossibilità di desumere direttamente dai risultati del trial il complessivo impatto sanitario che deriverà dall'introduzione di un intervento in una popolazione;
2. sul piano clinico, la difficoltà a valutare l'opportunità di utilizzare l'intervento in categorie di pazienti (per esempio, tipicamente, i pazienti anziani) che non erano (o erano sotto-) rappresentati nel trial.

Questa confusione si riflette nelle indicazioni che vengono date su questo tema: da un lato, si predica la necessità che i criteri di inclusione dei trial clinici siano sempre meno restrittivi, così da includere le categorie di pazienti oggi sottorappresentate; mentre dall'altro si ipotizza un ruolo salvifico degli studi osservazionali nella valutazione dell'*effectiveness* (la cosiddetta *comparative effectiveness research*).

La distinzione precedente è invece importante: una maggiore rappresentatività delle popolazioni di pazienti inseriti nei trial potrebbe risolvere il problema della valutazione dell'impatto sanitario dell'intervento, anche se solo localmente e nel breve termine, perché le caratteristiche della popolazione destinataria possono essere diverse, anche radicalmente, in aree e tempi diversi, per vari motivi. Per esempio, la proporzione di pazienti con tumori metastatici che hanno ricevuto precedenti terapie adiuvanti tende ad aumentare, specie in certi



Paolo Bruzzi
Epidemiologo
clinico

Paesi, così come la frequenza di precedenti terapie preventive nei pazienti con malattie cardiovascolari, mentre si è invertito il gradiente sociale di molte malattie che le rendeva più frequenti nelle fasce sociali più ricche.

Il secondo problema (la difficoltà nell'applicazione dei risultati di un trial in categorie di pazienti sottorappresentate nel trial) è invece più complesso, e si pone tutte le volte in cui si può ipotizzare che gli effetti di un trattamento in termini di efficacia e/o tollerabilità non siano gli stessi in tutte le categorie di pazienti, in pratica sempre. La sua soluzione dipende in gran parte dalla frequenza di queste categorie. →



La difficoltà nell'applicazione dei risultati di un trial in categorie di pazienti sottorappresentate è un problema complesso.



L'analisi per sottogruppi rappresenta un tentativo di rispondere a questo quesito, ma possiede un'efficienza soddisfacente solo quando i sottogruppi di interesse hanno una consistenza numerica adeguata, (per esempio i pazienti anziani o con comorbidità). In quest'ottica, ampliare i criteri di eleggibilità dei trial o condurre trial diversi nelle diverse categorie di pazienti può essere utile e dovrebbe essere incoraggiato.

Fare i conti con la rarità

Quando invece ci si riferisce a sottogruppi rari di pazienti, promuovere una maggiore rappresentatività dei pazienti arruolati è di scarsa utilità. Per esempio, dagli studi clinici sulla sclerosi multipla vengono solitamente esclusi quei rari pazienti (1-2 per cento) con insorgenza in età pediatrica (< 10-12 anni). Il loro inserimento non modificherebbe la stima complessiva della *effectiveness* del trattamento e, data la loro numerosità (poche unità in un trial di 3-400 pazienti), sarebbe di scarso aiuto per capire se i trattamenti di dimostrata efficacia nei pazienti adulti devono essere utilizzati anche nei pazienti pediatrici.

Il problema è che la frequenza delle condizioni cliniche rare sta crescendo esponenzialmente con l'aumentare delle conoscenze biologiche e molecolari, che ci permettono di classificare le malattie in sottoclassi diverse per meccanismi patologici, prognosi e potenziale sensibilità alle varie terapie. Questo fenomeno, presente in tutta la medicina, ha avuto un effetto dirompente sulla pratica oncoematologica, con la possibilità/necessità di frazionare neoplasie frequenti, come per esempio il carcinoma polmonare, fino a poco tempo fa trattato in base solo a stadio e istologia (microcitoma *versus* non microcitoma), in svariate classi molecolari, alcune rare o molto rare.

Questa considerazione porta a introdurre un altro termine di gran moda, la "medicina di precisione": a molti sfugge l'intrinseca contraddittorietà di questo concetto, dal momento che a una maggiore precisione nella classificazione di ogni paziente corrisponde necessariamente una minore precisione statistica delle stime sull'efficacia dei trattamenti, stime basate su campioni di pazienti molto piccoli e, sempre più spesso, su studi di fase 2 non controllati, corroborati da evidenze esterne (su altre classi di pazienti, su altre neoplasie, ecc.). L'ipotesi di studi randomizzati in patologie rare per le quali non esistono terapie standard "soddisfacenti" – quando sono disponibili dati molto "promettenti" da studi di fase 2 – incontra grosse difficoltà, non solo etiche (per esempio consenso dei pazienti, durata degli studi).



Come in molte situazioni conflittuali, non esiste una soluzione, se non nella trasparenza della inevitabile dialettica.

Discutere di pazienti "invisibili" è importante per stimolare la ricerca clinica a occuparsi di tutte le categorie di pazienti. Ma ogni paziente è diverso da tutti gli altri.

La speranza che studi osservazionali¹, condotti dopo l'introduzione nella pratica clinica di una nuova terapia, possano fornire dati diretti di *effectiveness* generale e di efficacia in categorie di pazienti sottorappresentate nei trial denota ingenuità metodologica, per almeno tre motivi:

1. i pochi pazienti appartenenti a queste categorie trattati con la nuova terapia saranno ovviamente selezionati;
2. tutti i bias insiti negli studi non randomizzati sono presenti e particolarmente marcati negli studi osservazionali;
3. la qualità dei dati tende a essere scadente.

Di conseguenza gli studi osservazionali, che sono comunque di grande importanza per vari motivi (outcome e tossicità a lungo termine, eventi avversi rari, compliance, appropriatezza dei comportamenti, ecc.) non sono di grande aiuto nella problematica di cui stiamo discutendo.

Un dilemma epistemologico

La medicina moderna si trova quindi ad affrontare un dilemma "epistemologico" quasi insolubile: da un lato, si vogliono salvare le grandi conquiste dell'evidence-based medicine, che ha rivoluzionato la pratica della medicina, anche concettualmente; dall'altro, si vuole offrire a ogni paziente l'opportunità di utilizzare il trattamento che verosimilmente è il più efficace nel suo caso specifico. Messo in questi termini, il conflitto è tra l'*evidence* (= prove), in un'ottica empirista, e la probabilità che un trattamento sia efficace, stimata integrando le (o supplendo alla mancanza di) prove con tutte le conoscenze disponibili: sul piano statistico, tra un approccio frequentista e uno bayesiano, con i pregi e i limiti dell'uno e dell'altro.

In un'altra prospettiva, il conflitto è tra le esigenze della società, che vuole massimizzare l'utilità delle sue risorse concentrandole sugli interventi sicuramente costo-efficaci, proteggendo nel frattempo i cittadini dagli interventi di efficacia incerta, e gli interessi del cittadino, che vuole massimizzare la sua probabilità individuale di beneficio. Come in molte situazioni conflittuali, non esiste una soluzione se non nella trasparenza della inevitabile dialettica, trasparenza che a volte, in campo sanitario, è offuscata da conflitti di interessi o da pressioni indebite, che portano a costruire immagini distorte degli effetti degli interventi.

I padri della medicina basata sulle evidenze, che avevano ben presente questa dialettica, l'hanno concepita con altre due componenti indispensabili, oltre alle prove (*evidence*). Senza la seconda componente (*patient's values and preferences*), la medicina ritorna a essere insopportabilmente paternalistica o addirittura dittatoriale.

La più sorprendente è, però, la terza componente (*clinical expertise*), che sembra in contrasto con l'esigenza di oggettività e standardizzazione dei comportamenti implicita nella prima; rappresenta invece il lucido riconoscimento della complessità e unicità di ogni caso clinico, che non può essere affrontato semplicemente consultando linee guida e protocolli (*cookbook medicine*), ma richiede la capacità di adattare le indicazioni al caleidoscopio di caratteristiche che defini-

scono quel caso specifico, con tutte le inevitabili incertezze delle informazioni disponibili (diagnosi, prognosi, presumibile attività e tossicità del trattamento in quel paziente, reale volontà del paziente e presumibile aderenza ai trattamenti prescritti, ecc.).

Discutere di pazienti "invisibili" è importante per stimolare la ricerca clinica a occuparsi di tutte le categorie di pazienti. Ma ogni paziente è diverso da tutti gli altri.

In quest'ottica, discutere di pazienti "invisibili" è importante per stimolare la ricerca clinica a occuparsi di tutte le categorie e gruppi di pazienti. Ma si deve sempre ricordare che ogni paziente è diverso da tutti gli altri, e deve essere gestito tenendo presente le incertezze che derivano dalla sua unicità. ▣

1. Gli studi osservazionali e i trial non controllati non vanno confusi (come invece ha fatto per molto tempo il Grade), perché hanno scopi, metodi e contesti di applicazione del tutto diversi, e in particolare criteri di selezione dei pazienti **opposti**.