

22. luglio

Far parte di una sperimentazione clinica

Il placebo non è solo una compressa o una fiala che non contiene principi attivi, ma è anche l'interessamento, la condivisione di un problema, una visita accurata e, soprattutto, l'attenzione del medico.

Silvio Garattini

L'effetto placebo è una delle cose più affascinanti di tutta la medicina. Non si tratta solo di prendere una pillola e di migliorare le condizioni di salute, riguarda le nostre credenze e aspettative, riguarda il significato culturale di un trattamento.

Ben Goldacre

I ricercatori, i medici e i pazienti sul cancro vedono ampiamente gli studi clinici come un vantaggio per i partecipanti: un'opportunità per far progredire la medicina e allo stesso tempo ottenere l'accesso a trattamenti sperimentali che potrebbero salvare la vita. Anche quando assegnati al gruppo placebo, ai pazienti viene detto che riceveranno cure rigorose dai migliori specialisti che conducono lo studio. Accettare e condividere scelte terapeutiche è un po' come amare e amare non significa guardarsi negli occhi, ma guardare insieme verso la stessa meta. (Antoine de Saint-Exupéry)

Ma quanto gli "arruolati" ad una sperimentazione traggono effettivamente vantaggio dall'adesione?

Molti ricercatori clinici sul cancro ritengono che l'effetto partecipazione offra cure migliori per i pazienti rispetto alle cure cliniche di routine. Tuttavia, non è ancora emersa una prova definitiva del beneficio clinico derivante dalla partecipazione agli studi



Il team del *Department of Equity, Ethics and Policy, McGill University, Montreal, Quebec*, coordinato da **Jonathan Kimmelman** ha pubblicato il mese scorso il report :

Iskander R et.al

Survival Benefit Associated With Participation in Clinical Trials of Anticancer Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis.

JAMA. 2024 Jun 25;331(24):2105-2113.

Lo studio suggerisce che sebbene possano esserci dei vantaggi nel partecipare a uno studio, il miglioramento della sopravvivenza non è uno di questi. I ricercatori hanno analizzato 39 pubblicazioni che confrontavano le persone coinvolte negli studi sul cancro con pazienti che non erano stati arruolati e hanno scoperto che i partecipanti non avevano alcun vantaggio in termini di sopravvivenza.

L'obiettivo dello studio era verificare se attraverso una revisione sistematica e una meta-analisi delle prove per esaminare se la partecipazione dei pazienti alle sperimentazioni sul cancro

fosse associata a un maggiore beneficio in termini di sopravvivenza rispetto alle cure di routine. Gli studi sono stati reperiti tramite PubMed ed Embase (dal 1° gennaio 2000 al 31 agosto 2022), nonché tramite ricerca di citazioni a ritroso e in avanti. Sono stati inclusi studi che confrontavano la sopravvivenza complessiva dei partecipanti alla sperimentazione e dei pazienti sottoposti a cure di routine. L'estrazione dei dati e la valutazione della qualità metodologica sono state completate da 2 codificatori indipendenti utilizzando il software Covidence. I dati sono stati raggruppati utilizzando un modello a effetti casuali e analizzati in base alla qualità del confronto tra i partecipanti alla sperimentazione e i pazienti sottoposti a cure di routine (ad esempio, la misura in cui gli studi hanno controllato bias e fattori confondenti). Il rapporto di rischio (HR) per la sopravvivenza complessiva dei partecipanti allo studio rispetto ai pazienti sottoposti a cure di routine.

Sono state incluse trentanove pubblicazioni, comprendenti 85 confronti tra partecipanti alla sperimentazione e pazienti sottoposti a cure di routine. La meta-analisi ha rivelato un **beneficio di sopravvivenza complessiva statisticamente significativo** per i partecipanti alla sperimentazione (HR, 0,76 [95% CI, 0,69-0,82]) quando tutti gli studi sono stati raggruppati, indipendentemente dal disegno o dalla qualità.

Tuttavia, i benefici di sopravvivenza **sono diminuiti nei sottogruppi di studio** che corrispondevano ai partecipanti alla sperimentazione e ai pazienti sottoposti a cure di routine per i criteri di ammissibilità (HR, 0,85 [95% CI, 0,75-0,97]) e **sono scomparsi** quando sono stati raggruppati solo studi di alta qualità (HR, 0,91 [95% CI, 0,80-1,05]). Sono scomparsi anche quando le stime sono state aggiustate per potenziali bias di pubblicazione (HR, 0,94 [95% CI, 0,86-1,03]).

Conclusioni: Sebbene molti studi suggeriscono un beneficio in termini di sopravvivenza per i partecipanti a sperimentazioni sul cancro. Tuttavia, questi benefici non sono stati rilevati in studi che utilizzavano progetti che affrontavano importanti fonti di bias e confondimento. I risultati aggregati di studi di alta qualità non sono coerenti con un effetto benefico della partecipazione a sperimentazioni di per sé.

Il un precedente studio sugli *Annals of Internal Medicine*

Iskander R et al

**The Benefits and Risks of Receiving Investigational Solid Tumor Drugs
in Randomized Trials :A Systematic Review and Meta-analysis.**

Ann Intern Med. 2024 Jun;177(6):759-767.

Il **team di Kimmelman** ha affrontato un'altra domanda chiave: i pazienti coinvolti negli studi beneficiano se ricevono il trattamento sperimentale?

Sono stati analizzati 128 studi su trattamenti per tumori solidi che hanno evidenziato come quelli randomizzati per ottenere la strategia sperimentale avevano un piccolo vantaggio di sopravvivenza: circa cinque settimane in più, in media. Avevano anche un rischio maggiore di effetti collaterali gravi. Il vantaggio in termini di sopravvivenza **“c'è ed è statisticamente significativo”, afferma Kimmelman. «Ma quel numero va considerato alla luce del fatto che si hanno rischi elevati» con una terapia sperimentale.**

Kimmelman teme che la potenziale enfaticizzazione dei benefici dello studio non si limiti al cancro. Nel 2019 il suo gruppo ha pubblicato un articolo sugli **studi neurologici**

Feustel AC et al.

Risks and benefits of unapproved disease-modifying treatments for neurodegenerative disease.

Neurology. 2020 Jan 7;94(1):e1-e14.

non riportando alcun beneficio medico derivante dall'essere assegnato a un trattamento sperimentale rispetto a un placebo.



Tove Godskesen, bioeticista *del Centre for Research Ethics & Bioethics, Uppsala University* ha condotto uno studio precedente giunto a conclusioni simili.

Engelbak Nielsen Z et al.

Are cancer patients better off if they participate in clinical trials?

A mixed methods study.

BMC Cancer. 2020 May 8;20(1):401.

ha guidato un gruppo in Scandinavia che ha analizzato nove studi che hanno confrontato partecipanti e non partecipanti a studi sul cancro e nel 2020 non ha segnalato alcun chiaro beneficio per la salute derivante dalla partecipazione ad uno studio

Eppure, quando il suo team ha intervistato 57 medici e infermieri in due ospedali universitari in Danimarca e Svezia, gli operatori sanitari hanno espresso la fiducia che l'arruolamento negli studi è stato quasi sempre positivo per i pazienti.

Distillare i benefici delle sperimentazioni per i pazienti "è davvero complicato", afferma Tove Godskesen



In una dichiarazione a *Science*, **Wui-Jin Koh**, direttore medico del **NCCN**, ha affermato che, in parte perché il documento JAMA rianalizza studi precedenti, **"non dimostra in modo definitivo che non vi sia alcun beneficio, e certamente non suggerisce risultati peggiori con la sperimentazione clinica"**. partecipazione." Inoltre, gli studi offrono ai pazienti **"un potenziale accesso a nuove cure antitumorali all'avanguardia, un attento monitoraggio standardizzato e la capacità di contribuire alla cura del cancro"**.

Godskesen spera che le recenti scoperte non riducano l'importanza dei processi o limitino la partecipazione. Per anni, medici e ricercatori si sono lamentati del fatto che solo il 3% circa degli adulti americani affetti da cancro partecipa a uno studio, e sono particolarmente preoccupati per il fatto che le persone non bianche e quelle che vivono nelle zone rurali hanno ancora meno probabilità di prendervi parte. Godskesen osserva che i partecipanti allo studio potrebbero trarre benefici in modi meno tangibili rispetto a una sopravvivenza più lunga. Le sue interviste con persone coinvolte nelle sperimentazioni in fase iniziale suggeriscono che sono contenti di avere un numero di telefono diretto per un infermiere ricercatore, per esempio. ***"Hanno detto che tutta la famiglia si sentiva presa cura di loro."***



TIME100.Health

Le 100 persone più influenti nel mondo della salute

I giornalisti e gli editori del Time hanno trascorso mesi a consultare esperti in tutto il mondo per selezionare le 100 persone più influenti nel campo della salute in questo momento. L'elenco finale include scienziati, medici, sostenitori, educatori, decisori politici e altro ancora. I partecipanti sono stati suddivisi in categorie di innovatori, titani, pionieri, leader e catalizzatori.

BAEDEKER racconta le "storie essenziali" delle persone e delle idee che plasmano e migliorano il mondo

Dora Chomiak **Supporting Ukraine**



L'organizzazione non-profit Razom si è concentrata sul miglioramento della salute e del benessere in Ucraina negli ultimi dieci anni, ben prima della guerra in corso, afferma l'amministratore delegato **Dora Chomiak**. Ma dopo che la Russia ha invaso l'Ucraina nel 2022, il lavoro di Razom si è moltiplicato in modo esponenziale. È passato dall'essere un gruppo interamente di volontari che raccoglieva e spendeva circa \$ 200.000 all'anno all'impiego di uno staff di circa 75 persone sparse tra gli Stati Uniti e l'Ucraina, distribuendo \$ 100 milioni in aiuti.

Durante il conflitto, Razom ha utilizzato quei soldi per donare forniture mediche agli ospedali ucraini, gestire sei centri di salute mentale in tutto il paese e supportare i medici in prima linea. Di recente, ha fornito una manciata di unità mediche mobili di fabbricazione ucraina da utilizzare vicino alle linee del fronte, in modo che i medici possano stabilizzare i pazienti gravemente feriti senza dover aspettare ore per il trasporto aereo per evacuarli.

Secondo Chomiak, la salsa speciale di Razom sta preparando il sistema sanitario ucraino per una crescita duratura attraverso sessioni di formazione e partnership con medici da tutto il mondo. Ad esempio, Razom collabora con chirurghi statunitensi che si recano in Ucraina per eseguire interventi chirurgici complessi e formare studenti di medicina ucraini su come eseguire tali procedure in futuro. Insieme ai suoi colleghi, Chomiak, newyorkese nata da genitori ucraini, che in precedenza ha co-fondato un incubatore di notizie indipendente in Ucraina negli anni '90, sostiene anche il continuo supporto all'Ucraina da parte dei legislatori statunitensi, nella speranza di mantenere lo slancio. **"Non siamo un cerotto", afferma Chomiak, ma piuttosto un gruppo che lotta per un cambiamento sostenibile.**

