- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Sun, 06 Jul 2025, 00:36:18

Commento editoriale

MULTISTRATEGY e FATA: meriti, limiti e difficoltà degli studi spontanei nella terapia dell'infarto miocardico acuto

Stefano Savonitto

Dipartimento Cardiologico "A. De Gasperis", A.O. Niguarda Ca' Granda, Milano

(G Ital Cardiol 2009; 10 (6): 364-365)

© 2009 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 14 aprile 2009; accettato il 15 aprile 2009.

Per la corrispondenza:

Dr. Stefano Savonitto

Dipartimento Cardiologico "A. De Gasperis" A.O. Niguarda Ca' Granda Piazza Ospedale Maggiore, 3 20162 Milano E-mail: stefano.savonitto@ospedaleniguarda.it

La ricerca clinica si basa su un patto di fiducia tra paziente e sperimentatore. Dando il proprio consenso a partecipare a una sperimentazione clinica, il paziente accetta di correre un rischio (che la terapia sperimentale possa essere inferiore a quella standard), nella convinzione di poter contribuire a migliorare la terapia nel futuro. Ai tempi del primo studio GISSI, si decise che il paziente con infarto miocardico non potesse essere ragionevolmente in grado di comprendere le ragioni e i rischi di tale assenso: gli sperimentatori lanciarono unilateralmente la sfida, i Comitati Etici furono in grado di capire che si trattava di ridurre l'elevata mortalità e approvarono lo studio, e il conteggio finale dei morti aprì la strada alla moderna terapia riperfusiva dell'infarto miocardico.

In questo numero del Giornale vengono presentati e discussi i risultati di due recenti studi (italiano il FATA, a trazione italiana il MULTISTRATEGY) di confronto tra due antagonisti del recettore piastrinico glicoproteico IIb/IIIa (tirofiban e abciximab) nell'angioplastica primaria. Si badi bene, due sperimentazioni cliniche "investigator driven", perché già al tempo in cui questi studi sono stati progettati e condotti (a partire dal 2004), il produttore del farmaco sperimentale (tirofiban) aveva abbandonato ogni strategia organica di sviluppo, soprattutto in un'indicazione (angioplastica primaria) che avrebbe richiesto la validazione di un dosaggio non ufficialmente approvato, attraverso trial di grandi dimensioni. Non ho bisogno di entrare nel merito del razionale e dei risultati, sia per la bontà delle opinioni presentate dai qualificati esperti, sia perché condivido al 100% tutte le convinzioni maturate da Marco Valgimigli ed espresse alla fine del suo editoriale.

Il punto su cui vorrei far riflettere il lettore è la complessità dei quesiti su cui è stato chiesto il consenso a un paziente critico ... e prima ancora a Comitati Etici poco critici, non necessariamente per malavoglia, ma per l'eccessiva complessità e aleatorietà delle ipotesi sperimentali. Se è vero, come argomenta Valgimigli nelle conclusioni, che *"l'uso di abciximab nei pazienti con infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST conduce ad una significativa riduzione di mortalità e reinfarto rispetto a placebo",* questa base di partenza è stata adeguatamente presentata ai Comitati Etici e spiegata al paziente? Cioè, è stato spiegato al paziente, e prima ancora ai Comitati Etici, che il 50% dei pazienti sarebbe stato privato di una strategia terapeutica consolidata (livello di raccomandazione da IA a IIa A nelle varie linee guida), in nome della verifica di endpoint surrogati e in studi sottodimensionati? Studio sottodimensionato vuol dire bassa probabilità di ottenere conclusioni affidabili, vuol dire venir meno *a priori* al patto che si va a stringere con il paziente al momento della firma del consenso. Soprattutto se l'endpoint dello studio è un surrogato del reale beneficio clinico, e per di più opinabile nella sua scelta (come ben discusso da Valgimigli). È un problema reale, ricorrente, e di non facile soluzione, tanto che buona parte delle sperimentazioni alla base delle linee guida, soprattutto se spontanee, sono progettate e accettate con potenza 80%, ossia con 20% di probabilità *a priori* di arrivare a conclusioni poco solide, e molto spesso avendo come criterio di efficacia un endpoint surrogato o composito sulla cui bontà né i Comitati Etici, né i pazienti, e spesso nemmeno i lettori delle riviste scientifiche, sono in grado di giudicare. Tutti coloro che sperimentano "spontaneamente" si confrontano con questo compromesso asimmetrico, in cui chi propone lo studio ha approfondito per anni il problema e affronta la discussione con conoscenze ben maggiori di chi lo deve valutare e accettare. Si richiede grande onestà intellet-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Sun, 06 Jul 2025, 00:36:18

tuale e clinica nel valutare quanto un eventuale risultato positivo valga lo sforzo degli sperimentatori e la fiducia dei pazienti.

Bisogna riconoscere agli sperimentatori il grande merito di aver saputo portare a termine due complesse sperimentazioni "no profit". Il Ministero della Salute della Repubblica Italiana ha promulgato un'ottima legge, il decreto 17 dicembre 2004: "Prescrizioni e condizioni di carattere generale, relative all'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, con particolare riferimento a quelle ai fini del miglioramento della pratica clinica, quale parte integrante dell'assistenza sanitaria". Tale legge definisce già nel titolo che la sperimentazione clinica è parte integrante dell'assistenza sanitaria (non un hobby come molti pensano). Altri punti fondanti sono l'indicazione che i Comitati Etici non debbano richiedere un pagamento per la valutazione dei protocolli; che l'amministrazione dell'ospedale non debba richiedere ai promotori un'assicurazione specifica per lo studio, in quanto la copertura assicurativa per tale attività deve essere integrata in quella ordinaria dell'Azienda; che vengano definiti crediti ECM per gli sperimentatori, sia medici che infermieri. Troppe volte, nel coordinamento di studi "no profit", mi sono scontrato con Amministrazioni Ospedaliere che non conoscono o disattendono tali indicazioni, costituendo un insormontabile ostacolo al processo di miglioramento della pratica clinica. Spetterebbe al Governo della Salute rimuovere tali ostacoli e pretendere il rispetto di una legge che molti ci invidiano. Io credo che anche le Società Scientifiche e gli sperimentatori potrebbero fare di più per dare maggiore dignità a tale "mission" e convincere le Amministrazioni Ospedaliere a facilitare e riconoscere l'importanza di valide sperimentazioni cliniche per il miglioramento continuo dell'assistenza sanitaria.