

GRUPPO DI LAVORO n. 4

Rapporto tra metodologia ed etica:
quando e come i problemi metodologici
possono e devono essere determinanti
nelle decisioni del C.E.

Scenari modello: a) oncologia

**Stato dell'arte: problemi emersi ed
eventuali soluzioni già adottate dai CE**

La valutazione della metodologia dello studio è parte
integrante della valutazione etica?

Sono stati individuati 2 diversi punti di vista:

1. Quello dei membri dei CE (ormai per la gran parte concordi nell'affermare che la valutazione della metodologia è parte integrante....)
2. Quello dei ricercatori (meno uniformemente concordi..... in molti casi non sono in realtà gli autori del protocollo...)

Stato dell'arte: problemi emersi ed eventuali soluzioni già adottate dai CE

- È più probabile che gli studi profit siano **"formalmente corretti"**, ma è più difficile agire per modificarne le caratteristiche metodologiche (le scelte sono spesso volute!! La formazione non serve ...)
- Per gli studi NO profit spesso è il contrario

Assistenza e ricerca dovrebbero essere più integrate!!

Stato dell'arte: problemi emersi ed eventuali soluzioni già adottate dai CE

- Per i ricercatori che scrivono "veri" studi non profit, in genere il comportamento dei CE è meno rigido e c'è maggiore disponibilità
- Anche la metodologia non perfetta può essere accettata con maggiore indulgenza.

Stato dell'arte: problemi emersi ed eventuali soluzioni già adottate dai CE

Anche gli aspetti economici alle volte condizionano il comportamento dei ricercatori/CE

- Remunerazione dei ricercatori (ampia variabilità di comportamenti aziendali)
- opportunità di avere una fornitura gratuita dei farmaci oncologici ad alto costo oggetto della sperimentazione.

Presentare al paziente lo studio come una opportunità terapeutica

Ma cosa significa affermare che uno studio è metodologicamente corretto?

Ma cosa significa affermare che uno studio è metodologicamente corretto?

Non solo che rispetta le regole metodologiche generali (randomizzazione, sample size, cecità, gruppo di controllo ... scelta della metodologia statistica ecc)

ma anche che ha una rilevanza clinica ed i suoi risultati saranno trasferibili

Ma cosa significa affermare che uno studio è metodologicamente corretto?

In particolare negli studi oncologici (di fase III), vista la tossicità dei farmaci e la condizione clinica dei pazienti è particolarmente rilevante la scelta del:

- **gruppo di controllo**
- **end point primario**
- **Tipo/disegno dello studio**

Ma cosa significa affermare che uno studio è metodologicamente corretto?

In particolare negli studi oncologici (di fase III), vista la tossicità dei farmaci e la condizione clinica dei pazienti è particolarmente rilevante:

▪ La scelta del gruppo di controllo

- Trattamento standard alla dose standard
 - Cosa si intende per trattamento standard?
 - Cosa si intende per "best supportive care"?
(considerare anche le cure palliative)
- Ruolo molto discutibile del placebo (anche quando consentito dalle autorità regolatorie)

Ma cosa significa affermare che uno studio è metodologicamente corretto?

In particolare negli studi oncologici (di fase III), vista la tossicità dei farmaci e la condizione clinica dei pazienti è particolarmente rilevante:

▪ La scelta dell'endpoint primario

Overall Survival(OS) vs Progression Free Survival(PFS)

- Quando la patologia ha una prognosi negativa a breve termine la PFS non ha senso, tanto vale definire la OS
- Quando la sopravvivenza attesa è maggiore, la scelta della PFS può essere accettabile, ma da valutare caso per caso.
 - Predittività dell'PFS rispetto all'esito hard

Ma cosa significa affermare che uno studio è metodologicamente corretto?

In particolare negli studi oncologici (di fase III), vista la tossicità dei farmaci e la condizione clinica dei pazienti è particolarmente rilevante:

▪ La scelta del tipo/diseño dello studio

→ Studi cross over

- Predefinire il trattamento ed evitare il disegno CROSSOVER, se l'obiettivo è la mortalità

→ Studi di non inferiorità

- Sostanzialmente **NO** per valutare la sola efficacia
- Accettabili per valutare strategie terapeutiche quando è ben chiaro il possibile vantaggio
- **NB la problematica della raccolta del consenso**

L'informazione al paziente in caso di studi di non inferiorità

Nel consenso informato deve essere chiaro che lo studio è di non inferiorità... che "il farmaco se va bene non è tanto peggio"...

Ma cosa significa affermare che uno studio è metodologicamente corretto?

inoltre

▪ **Analisi ad interim**

- solo per motivi di sicurezza, non per valutare l'efficacia (possono essere considerate eccezioni, in particolare per l'esito primario nelle fasi avanzate dello studio – reclutamento terminato)

▪ **Analisi per sottogruppi (fa più parte della fase di elaborazione dei risultati)**

- può generare solo ipotesi, ma non dovrebbe modificare la pratica clinica
- deve essere definita a priori

Proposte/raccomandazioni, criteri di lavoro per il futuro

- Attuare iniziative di formazione/supporto per i ricercatori
 - Poco efficaci per gli studi profit, utili per i no profit (veri!!)
- Confrontarsi col ricercatore in fase di valutazione dello studio (ad es. invitarlo alla seduta del CE)
 - Tale attività è condizionata dal numero di studi da valutare per ogni seduta (risorse dei CE)
- Intraprendere iniziative di confronto fra i CE (coordinamento dei CE)

Proposte/raccomandazioni, criteri di lavoro per il futuro

- Seguire il protocollo in tutte le sue fasi (dalla sua pubblicazione alla pubblicazione dei risultati finali dello studio)
- Limitare il numero di studi contemporanei e/o competitivi su una stessa casistica
(per evitare che studi metodologicamente più corretti vengano osteggiati da studi economicamente più allettanti!)

Raccomandazioni e criteri di lavoro per il futuro

Un aspetto molto carente è quello della palliazione. Studi recenti dimostrano che la palliazione da sola può influenzare positivamente le condizioni del paziente rispetto alla chemio terapia senza palliazione

integrare i protocolli con gli aspetti assistenziali e in particolare degli aspetti che riguardano la palliazione (definizione di best supportive care)

Mettere il paziente al centro dello studio non il farmaco!