

Il futuro della medicina

Chiara Gerardi e Silvio Garattini

IRCCS- Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Milano

In questo articolo proponiamo una nostra visione sul futuro della medicina. Presentiamo un discorso che racchiude alcune parole chiave: ricerca, etica, prevenzione, donna.

Non c'è futuro della medicina senza ricerca (clinica)

L'unico modo che ha la medicina per volgere uno sguardo al futuro è quello appunto della ricerca scientifica. Senza questa, non potremmo avere speranza per le patologie che ad oggi non hanno una cura definitiva o un trattamento che può migliorare le condizioni, la qualità o la durata della vita di un paziente.

La ricerca clinica, in modo particolare, quale ultimo *step* del processo di ricerca e sviluppo di un farmaco, *medical device* o intervento chirurgico, rappresenta in maniera particolare quel *tres d'union* tra il laboratorio e la pratica medica. Questi studi infatti, hanno lo scopo di verificare l'efficacia e la sicurezza di un trattamento sui pazienti o in alcuni casi su volontari sani, dopo che sono stati fatti i *test* di laboratorio e la sperimentazione animale. Costituisce l'ultimo tassello della ricerca medica prima dell'immissione in commercio del farmaco e la sua valutazione su larga scala, in condizioni di pratica clinica.

Se fino a ieri però, vi era una netta divisione tra il mondo della ricerca e l'ospedale, la pandemia causata dal virus Covid-19 ci ha insegnato a non vedere più il prima e dopo della sperimentazione. Abbiamo imparato che, mettendo al primo posto l'etica e la sicurezza del paziente, seppur

convivendo con l'incertezza, si può fare ricerca in situazioni di emergenza estrema accorciando le distanze tra la ricerca e la clinica. L'avvento e la scoperta dei vaccini durante questi ultimi tre anni ha rappresentato un punto di svolta, un momento in cui ci siamo resi tutti conto che una domanda clinica urgente, una pandemia che ha provocato milioni di morti, necessitava di essere fermata e ciò è stato possibile grazie a un immediato riscontro da parte del mondo scientifico che ha studiato e messo a punto il farmaco adatto alla situazione.

Ciò è stato possibile anche grazie all'unione delle forze di diversi esperti e competenze messe a disposizione con il grande scopo di migliorare la sopravvivenza dei pazienti colpiti dal virus che ha causato la pandemia globale.

L'urgenza di rispondere ad un quesito clinico non deve essere trasformata però in un taglio ai fondi di ricerca o un azzeramento di studi e ricerche per far approvare in tempi stretti un farmaco sul mercato, riducendo drasticamente i tempi fisiologici per indagarne la sua efficacia e sicurezza. Dare una cura ad un male che non lascia possibilità di uscita, è un bisogno clinico urgente ma per essere certi del rapporto rischio beneficio di un trattamento non si può ridurre il suo percorso di studio e ricerca e sviluppo.

Ci si è chiesto, spesso negli ultimi anni se davvero abbiamo bisogno degli studi clinici, per le loro lunghe tempistiche, per le difficoltà di includere pazienti, per le lungaggini burocratiche e gli enormi costi che comporta fare ricerca sull'uomo.

La risposta è affermativa. Fare ricerca con le giuste professionalità (clinici, statistici, biologi, farmacisti eticisti, informatici...) è l'unico modo

che abbiamo per tutelare i pazienti dalla fretta di un mercato volto a raggiungere in tempi brevi profitti. Fare ricerca ci aiuta anche a porre argine alle pretese alte di costi insormontabili per il nostro Servizio Sanitario Nazionale, relativamente a nuovi farmaci, *device*, macchinari per interventi chirurgici e molto altro.

Ci aiuta a discernere se ciò che è definito come “novità” è davvero un’innovazione terapeutica per il paziente, e che quindi contribuisce ad allungare la sua sopravvivenza, evita la ricomparsa della malattia o dei suoi sintomi o meglio ancora ne modifica il suo decorso.

Etica: il ruolo dei pazienti e della ricerca

Leggiamo sempre più spesso slogan relativamente all’inclusione e partecipazione dei pazienti alla ricerca medica.

Questo è di vitale importanza ma ciò deve essere messo in pratica prima di tutto da chi si occupa di scienza e ricerca conducendo studi eticamente e metodologicamente validi.

Chiedere e ottenere un ruolo attivo del paziente o del cittadino al tavolo dei decisori o al momento della progettazione di uno studio clinico è di fondamentale importanza ma non basta.

Mettere al primo posto l’etica nei progetti di ricerca non vuol dire solo porsi delle domande sulla liceità del trattamento in esame, ma significa anche progettare degli studi clinici metodologicamente corretti, abbandonare l’utilizzo del placebo nel gruppo di confronto quando esiste un gold standard terapeutico. Significa scegliere degli studi di superiorità e non di non inferiorità (accetto che il mio farmaco sia leggermente meno efficace dello standard a fronte di un beneficio di sicurezza, per esempio). Eticità della ricerca significa anche scegliere degli esiti di valutazione delle terapie in esame volte a valutare il beneficio clinico reale per il paziente, per esempio relativamente a una sperimentazione di un farmaco antipertensivo, non accontentarsi di vedere che la pressione arteriosa migliora ma che non vi sono eventi cardiovascolari maggiori. Questo perché utilizziamo spesso delle misure di beneficio surrogate e che non catturano l’effetto di un trattamento in maniera importante e rilevante

per il paziente. Cerchiamo il *marker* biologico ma non ci interessiamo se quel trattamento apporta un beneficio clinico reale che modifica la storia naturale della malattia.

Confrontare con un *trial* clinico due farmaci già in commercio per una patologia e capire il loro valore aggiunto, costituisce la più grande possibilità di ottimizzazione delle cure e allo stesso tempo un’ottima *spending review* per il nostro Servizio Sanitario Nazionale. Ci consente, questo tipo di ricerca, di capire quale farmaco è appropriato e quale no, quale trattamento conferisce un aumento di sopravvivenza clinicamente rilevante, quale intervento consente di allungare la vita di un paziente o ridurre drasticamente l’impatto o la progressione dei sintomi di una malattia.

Fare ricerca rappresenta sempre la più grande sfida della medicina ma guardando al presente e al futuro, gli studi clinici devono e dovranno confrontarsi con le informazioni cliniche del laboratorio, con l’esame di un *test* genetico, con l’intelligenza artificiale e la sua capacità di predire la risposta ad un trattamento per esempio.

Fatta questa premessa, dobbiamo riflettere su quale figurano gravitano o lo faranno in un futuro prossimo nel mondo medico: non più solo clinici, infermieri, farmacisti o biologi. Domani siederanno allo stesso tavolo matematici, fisici, chimici, ingegneri: avranno tutti un ruolo cruciale per individuare il *target* biologico per sviluppare il miglior farmaco o trattamento disponibili; oppure studieranno i migliori supporti o *device* per migliorare la qualità di vita del paziente.

Tutte queste figure e cotanto progresso ci porteranno a porci delle domande di etica, sul ruolo degli algoritmi applicati alla medicina, sulla genetica e su tanti altri temi su cui dovremmo interrogarci cercando di saldare questa disparità temporale con cui l’innovazione arriva prorompente nel mondo clinico e l’affanno con cui la segue il mondo legislativo e regolatorio, sempre in ritardo rispetto all’innovazione scientifica.

La prevenzione

I prezzi dei trattamenti approvati costituiscono una fetta di spesa importante per il Servizio Sanitario Nazionale e ciò è suffragato dagli ultimi eclatanti esempi quali quelli delle terapie innova-

tive cellulari ingegnerizzate per la cura di alcuni tumori del sistema linfatico e del sangue, l'immunoterapia o il caso meno recente di farmaci per il trattamento dell'epatite C.

Alla spesa notevole dei farmaci non corrisponde una partita importante di risparmio che potrebbe essere rappresentata dalla prevenzione. Questa potrebbe costituire il miglior investimento per la salute di ciascun cittadino. La prevenzione riguarda maggiormente due categorie; gli stili di vita e i percorsi di *screening* o vaccinali. Il 50% dei tumori è evitabile eppure il tasso di mortalità (180000/anno) relativo a questa patologia è ancora troppo alto.

La spesa attuale è arrivata a 6.6 miliardi per la cura dei tumori relativamente ai farmaci, non contando i costi di degenze, chirurgie e radioterapie.

Conosciamo da tempo le variabili che possono incidere sull'insorgenza di determinate patologie oncologiche, cardiovascolari e renali quali il fumo, il sovrappeso, la sedentarietà, il consumo di alcolici eppure lo Stato non contribuisce a disincentivare questi comportamenti.

Non implementiamo le campagne anti-fumo e non aumentiamo i divieti nei luoghi di aggregazione pubblica all'aperto.

Non si fanno campagne o non vi sono incentivi statali per i datori di lavoro che danno la possibilità ai dipendenti di svolgere attività fisica nelle loro strutture o con particolari convenzioni.

Nelle mense scolastiche a partire dalla Scuola dell'Infanzia, non vi sono spesso dei menu equilibrati elaborati secondo il fabbisogno calorico dei bambini, con una nutrizione variegata fatta di frutta, verdura e legumi ma piena di grassi o senza alcuna proposta di frutta. Proprio i bambini dovrebbero avere la possibilità già dalla prima infanzia di svolgere attività fisica anche all'aperto durante la loro giornata a scuola.

In ultima analisi, la prevenzione passa anche dallo *screening*. E qui vi è un grosso problema relativamente ai livelli minimi di assistenza che presentano un grandissimo problema di liste di attesa a volte lunghe anni per una mammografia o una colonscopia o un PAP test.

L'attività di *screening* spesso è demandata al privato e il cittadino che paga regolarmente le tasse e vede negarsi un diritto costituzionale di salu-

te al quale lo stesso Stato non riesce ad adempiere nei tempi previsti.

La ricerca medica e le donne

La ricerca medica ha dimenticato l'altra metà del cielo.

Il futuro della ricerca medica, passa da questo cambio di rotta e deve interrogarsi sui grandi errori fatti in passato escludendo quasi completamente la donna sia da un ruolo passivo nella ricerca come paziente, sia come ruolo attivo sia esso di clinico o di ricerca.

Negli anni infatti le donne sono state sottorappresentate nella ricerca clinica. Molto spesso ciò è avvenuto per motivi etici, uno di questi è che le donne sottoposte a sperimentazione possano andare incontro a gravidanza, compromettendo la salute del feto o del nascituro.

Viene spesso citata l'espressione "cecità di genere" (*gender blindness*), per definire questo fenomeno non solo nelle scienze mediche ma anche in quelle sociali. Ciò però è molto grave perché alcune patologie si sviluppano in maniera differente tra maschi e femmine. Così anche il percorso del farmaco nel nostro organismo e la sua interazione con il *target* molecolare (Farmacocinetica e farmacodinamica).

Inoltre la manifestazione della malattia, la propensione ad ammalarsi può essere differente tra uomini e donne, i sintomi clinici e il decorso post trattamento così come la risposta al farmaco.

Da qui emerge il bisogno urgente di includere le donne nei *clinical trial*. Ciò risulta importante per studiare l'efficacia e la sicurezza di quel farmaco nel *setting* femminile cercando di indagare benefici e rischi nella popolazione maschile e femminile.

Questo ha fondamento anche nel passato con la Food and Drug Administration (ente regolatorio americano) che vietò l'inclusione delle donne nelle donne, nel 1977, in età fertile negli studi di fase 1 e 2, al fine di prevenire il possibile rischio di testare i medicinali in donne incinte. Anche se la regolamentazione cambiò tra gli anni '80 e '90, l'inclusione delle donne negli studi clinici fatica ancora a raggiungere i livelli ottimali. Infine, ci sono motivazioni di ordine pratico che possono diminuire l'adesione alla partecipazione agli studi da parte delle donne spesso dovute all'im-

pegno che ciò comporta per una donna come può essere la compilazione di questionari, controlli periodici. Alcuni studi hanno riportato che le donne sono meno inclini alla partecipazione agli studi. Tra le ragioni, oltre al rischio percepito e alla mancanza di fiducia, viene spesso citata la preoccupazione per il tempo da dedicare alla sperimentazione, per esempio alle visite periodiche, alla compilazione di questionari, etc..

Il ruolo delle donne nella ricerca e l'impatto sulla conduzione e risultati degli studi

Preso atto del problema relativo all'equità di genere e alla sotto rappresentazione delle donne bisogna fare un passo avanti volto al superamento del vecchio approccio quasi indifferente alle differenze delle specificità tra uomo e donna. Ciò implica un cambiamento nell'ambito della sperimentazione clinica da parte di chi promuove i *trial*, di chi si occupa della scelta dei pazienti da includere, della misurazione degli esiti e della farmaco-vigilanza, e da parte dei gruppi collaborativi e società scientifiche che promuovono la ricerca.

La componente femminile nel coordinamento della ricerca, come i ruoli di medico di *principal investigator* del progetto o la presenza delle donne nei ruoli apicali ha dimostrato essere un fattore importante per l'inclusione di pazienti di sesso femminile. Avere un medico donna è un fattore trainante negli studi clinici anche per l'inclusione negli studi di pazienti di pazienti donne, e più in generale si è notata una maggiore attenzione anche alla produzione di materiale scientifico rilevante per la sperimentazione.

Da un recente studio canadese pubblicato su *British Medical Journal* [1] condotto sull'intera popolazione chirurgica (circa 104.000 persone) dell'Ontario (Canada), sottoposta a 25 diverse procedure operatorie tra il 2007 e il 2015 è emersa anche l'importanza delle donne in sala operatoria relativamente agli *outcome* clinici. Infatti i pazienti operati da una donna presentavano una mortalità inferiore (il 4% in meno rispetto ai pazienti operati da un chirurgo maschio), un tasso inferiore di complicanze e un'incidenza di ricoveri inferiore nell'arco del mese successivo

alla procedura chirurgica. Ciò può essere dovuto anche al *bias*, dovuto al fatto che arrivare a fare il chirurgo è una lunga corsa a ostacoli ed è difficile via di realizzazione con grossi sacrifici personali.

Le donne medico superano gli uomini anche nel merito, quando si parla di medicina interna. Uno studio di Harvard pubblicato sulla rivista scientifica *JAMA* [2] con i dati di pazienti inclusi nella assicurazione Medicare (analizzando oltre 1 milione e mezzo di ricoveri) ha messo in luce, che le donne hanno una maggiore empatia con i pazienti, propensione alla cura, alla collaborazione e ascolto. I pazienti seguiti da donne medico presentavano un tasso di mortalità e di nuovi ricoveri inferiori, rispetto a quelli affidati alle cure dei medici maschi.

Conclusioni

Occorre continuare a trovare nuovi farmaci e confrontarli su qualità, efficacia e sicurezza e valutarne il valore terapeutico aggiunto tramite la ricerca scientifica senza saltare degli *step* importanti del percorso di ricerca e sviluppo di un farmaco, giustificando erroneamente ciò con l'urgenza terapeutica. I tempi fisiologici di un percorso regolare per la sperimentazione clinica tutelano il paziente perché permettono di studiare efficacia e sicurezza del farmaco senza tagliare momenti importanti della valutazione su grandi numeri di un trattamento sperimentale.

In questo percorso non può mancare una riflessione sulla presenza della donna negli studi clinici, cruciale infatti è lo studio delle peculiarità femminili e la risposta al trattamento, gli effetti avversi e le eventuali caratteristiche cliniche che consentono di comprendere la sua unicità nel percorso di cura.

Nell'affermarsi continuo della medicina personalizzata, bisogna ricordare che questa può significare anche sviluppare protocolli di cura distinti per uomini e donne che tengano conto della loro diversità.

Infine, è importante ricordare che molte malattie dipendono da noi e la prevenzione rappresenta l'unico ostacolo alla loro diffusione e il Servizio Sanitario Nazionale deve impegnarci a fare ciò, con tutte le strade percorribili.



- [1] C. J. D. Wallis, B. Ravi, N. Coburn et al.: *Comparison of postoperative outcomes among patients treated by male and female surgeons: a population base matched cohort study*, The British Medical Journal, 359 (2017) j4366.
- [2] Y. Tsugawa, B. Anupam, J. F. Figueroa: *Comparison of Hospital Mortality and Readmission Rates for Medicare Patients Treated by Male vs Female Physicians*, JAMA Intern. Med., 177 (2017) 206.



Chiara Gerardi: laureata nel Luglio 2010 in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche presso l'Università degli Studi di Padova. Presso la stessa Università, consegue nel Dicembre 2010 l'abilitazione all'esercizio della professione di farmacista. Da Novembre 2010 a Novembre 2011 frequenta il Master in "Ricerca Clinica" presso la facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università degli Studi di Milano e da Gennaio 2011 inizia il tirocinio nel laboratorio di Ricerca Clinica Dipartimento di Oncologia, presso l'Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" di Milano. Nello stesso Istituto Consegue il Dottorato di Ricerca in Scienze Farmacologiche nel 2018. Qui approfondisce lo studio della metodologia della ricerca clinica, dello sviluppo farmaceutico e dei processi autorizzativi dei farmaci a livello Europeo, la stesura di revisioni sistematiche e meta-analisi. Da Gennaio 2011 al 2014 svolge presso l'Istituto l'attività di Coordinatore di studi clinici oncologici, in chirurgia e con device a livello nazionale ed internazionale. Dal 2011 svolge l'attività di docente per il Master in Ricerca Clinica dell'Università Statale di Milano, di coordinatore e docente in un corso per Monitor Clinico (2011-2018). Dal 2017 è docente del corso di Perfezionamento della facoltà di Medicina e Chirurgia in Ricerca Clinica presso l'Università degli Studi di Milano. Dal 2014 si occupa in particolare, di ricerca: in ambito chirurgico con particolare attenzione alle attività di *health technology assessment*, studi clinici ed osservazionali, revisioni sistematiche e meta-analisi, in collaborazione con l'Organizzazione Mondiale della Sanità per alcune attività relative alla Lista dei Medicinali Essenziali con particolare attenzione all'accesso ai farmaci sulla base di valutazioni di efficacia, sicurezza, accessibilità e fattibilità, nel settore delle politiche regolatorie e

percorsi di approvazione dei farmaci a livello Europeo, di sperimentazioni ed evidenza clinica in chirurgia. Coordina gruppi di lavoro nell'ambito della sintesi delle evidenze per la valutazione delle tecnologie sanitarie e accesso ai farmaci. Ha svolto attività di ricerca integrata all'assistenza sanitaria come parte di sviluppo di percorsi diagnostico, terapeutici e assistenziali. E' autore di numerose pubblicazioni scientifiche su riviste peer review (tra cui *Neurology* e il *British Medical Journal*, *Annals of Surgery*) e divulgative, relatore a convegni nazionali e internazionali e autore di capitoli di libri.

Silvio Garattini: Dottore in Medicina. Libero Docente in Chemioterapia e Farmacologia. Assistente ed Aiuto presso l'Istituto di Farmacologia dell'Università di Milano fino all'anno 1962. Fondatore nel 1963 e direttore dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri". Autore di molte centinaia di lavori scientifici pubblicati in riviste nazionali ed internazionali e di numerosi volumi nel campo della farmacologia. Fondatore dell'European Organization for Research on Treatment of Cancer.

Negli ultimi decenni è stato membro di vari organismi fra cui: Comitato di Biologia e Medicina del Consiglio Nazionale delle Ricerche (C.N.R.), Consiglio Sanitario Nazionale e Commissione della Presidenza del Consiglio dei Ministri per la politica della ricerca in Italia, Membro della Commissione Unica del Farmaco (CUF) del Ministero della Salute.

Tra le numerose onorificenze ricevute si segnalano: la Legion d'Onore della Repubblica Francese per meriti scientifici; Premio della Società Italiana di Chimica "Giulio Natta", Grand Ufficiale della Repubblica Italiana e Lauree Honoris Causae alle Università di Bialystok, Polonia e di Barcelona, Spagna.

