

Integració de la recerca orientada cap al pacient i la salut pública en un servei nacional de salut: l'experiència del GISSI

Gianni Tognoni, Maria Grazia Franzosi, Silvio Garattini

Traducció de Gaietà Permanyer Miralda i J. M. V. Pons de l'article: Tognoni G, Franzosi MG, Garattini S. Embedding patient- and public health-oriented research in a national health service: the GISSI experience. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2019;112(5):200-4.

Introducció

En el seu llibre *Good Pharma: the public-health model of the Mario Negri Institute*, Donald Light i Antonio Maturo varen documentar els valors, l'origen i el desenvolupament de l'Istituto di Ricerche Farmacologiche 'Mario Negri'. Un revisor va comentar que el llibre combinava “una crítica demolidora dels danys generalitzats duts a terme per la recerca mèdica feta per la indústria orientada cap a les patents amb una atractiva descripció d'una recerca alternativa, no orientada cap a les patents sinó cap als pacients”.

En el pròleg a *Good Pharma*, Iain Chalmers ressaltà que la missió de l'Institut Mario Negri, des del seu inici el 1960, ha estat “fer recerca de qualitat internacional per millorar la salut de les persones, basada en un mètode científic transparent i independent, obert a l'educació de metges i pacients cap a la millor manera de satisfer les seves necessitats en salut”.

L'Institut Mario Negri ha emprat múltiples estratègies per promoure aquesta missió. Una d'elles és integrar la recerca clínica en l'atenció sanitària d'orientació pública. Això exigeix la col·laboració dels metges proveïdors d'aquesta atenció i dels pacients que la reben. Els principis en què es basa aquest element de la missió de l'Institut han estat expressats de la següent manera: “La recerca és una expressió de l'atenció sanitària. No en pot estar separada, ser paral·lela o ser ocasional (com ho és per a l'assaig comercial) i al mateix temps ser clínicament real. El perill més gran de la medicina clínica és dissociar l'atenció sanitària de la recerca que avalua com és d'efectiva aquesta atenció. I, no obstant, això és el que habitualment succeeix. Ben al contrari, la recerca de tractaments ha d'estar incorporada a la pràctica”.

El principi d'integrar la recerca orientada cap al pacient i la salut pública en un servei de salut queda

reflectit en la recerca feta pel Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI). La primera publicació del GISSI va ser escollida per a ser inclosa en la James Lind Library a causa de la seva importància històrica en el desenvolupament de l'avaluació honesta i imparcial dels tractaments. Aquest article comenta el primer assaig del GISSI, la manera com va ser rebut i la sèrie d'assaigs del GISSI a què va donar lloc, i analitza la seva rellevància actual.

El Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)

En articles previs ja s'ha revisat les raons de l'interès suscitat pel primer assaig del GISSI. Es va considerar que junt amb el seu contemporani, l'estudi Second International Study of Infarct Survival (ISIS-2), el primer assaig del GISSI va ser una aportació innovadora a l'evolució de la metodologia de l'assaig clínic: representava salvar l'habitual buit entre recerca i pràctica clínica i integrava la primera en la segona. En fer això, donava resposta a la diferència entre assaigs explicatius (eficàcia) i pragmàtics (efectivitat), tal com reclamava Archie Cochrane.

El rerefons d'aquesta innovació s'havia constituït pocs anys abans, a banda del viu debat existent (i més enllà d'aquest) entre els diferents fonaments i objectius dels estudis explicatius i els estudis pragmàtics. Particularment Richard Peto, en treballs d'orientació bàsicament estadística, cridava l'atenció sobre la necessitat d'assaigs amb mostres substancialment més grans en el càncer i en les malalties cardiovasculars.

Un objectiu comú d'aquest tipus de treballs era ressaltar que es necessitaven assaigs clínics per comparar de manera fiable intervencions terapèutiques en els tipus de pacients (“poblacions”) habitualment assistits en els medis clínics, i que calia que aquests assaigs fossin prou grans per tal que apareguessin resultats importants per als pacients en períodes de temps que reflectissin la història natural de les situacions d'interès. El primer assaig del GISSI va ser el primer en demostrar que aquesta orientació era factible. Va ser planejat, dut a terme, acabat i publicat amb

resultats espectacularment innovadors en un període de tot just dos anys i mig. Hi varen participar més de 12.000 pacients amb sospita o diagnòstic confirmat d'infart de miocardi, una grandària de mostra que en aquell temps era excepcionalment gran.

S'havia demostrat que els principis del disseny de l'estudi encaixaven bé en la pràctica terapèutica habitual: es recollien dades de vida real en les condicions rutinàries i heterogènies de l'atenció clínica; les dades eren controlades i supervisades centralment de manera col·laborativa segons criteris de qualitat predefinits. Es va demostrar que aquests criteris eren tan informatius com els derivats, més o menys a manera d'artefacte, de "mostres" de pacients estrictament seleccionades que corresponien a diagnòstics ben definits, però que no representaven poblacions clíniques reals.

L'objectiu innovador dels principis en què es va basar i va promoure l'estudi del GISSI va consistir en donar als experiments clínics un marc epidemiològic natural que unís el rigor científic i les necessitats bàsiques: l'aplicació d'aquests principis a la pràctica es va assolir a través d'una xarxa nacional d'hospitals no universitaris del sistema públic de salut que col·laboraven en estreta associació amb una institució independent de recerca. Per primera vegada es va demostrar de manera convincent que un tractament d'ús senzill i de baix cost reduïa la mortalitat després d'un infart de miocardi.

Fins i tot abans de la publicació dels resultats de l'assaig, la seva importància va ser reconeguda en els comentaris de cloenda d'un congrés de l'American Heart Association l'any 1985 i en modificacions de l'estratègia de la trombòlisi dels National Institutes of Health (NIH) dels EUA. De manera significativa, les autoritats reguladores dels tractaments farmacològics reconeixien que l'evidència existent en favor d'un medicament vell —l'estreptocinasa— era millor que la que afavoria un fàrmac tecnològicament molt innovador com era l'activador tissular del plasminogen (tPA). Tot i que hi havia dades en favor del tPA en situacions experimentals clàssiques, només existien resultats subrogats de laboratori.

Implicacions metodològiques, sanitàries i culturals de la recerca del GISSI

S'ha considerat que el primer assaig del GISSI va representar un pas "revolucionari" en el disseny i execució de l'assaig clínic, i va portar a cinc assaigs del GISSI més (Taula 1).

Quines característiques dels assaigs del GISSI es poden considerar de manera raonable fonamentals per al seu èxit? I fins a quin punt són aplicables a l'actual marc regulador dels assaigs clínics?

Percepció compartida de necessitats no satisfetes.

Bé pot ser que l'ampli context cultural en què l'assaig del GISSI va ser concebut i dut a terme hagi estat el

factor determinant fonamental del seu èxit. Hi havia una percepció compartida de necessitats no satisfetes en el nucli de la cardiologia, amb moltes propostes fragmentàries de trombòlisi en la literatura clínica i de recerca bàsica. En primer lloc, l'escena cultural i política d'uns anys abans a Itàlia havia portat a la creació d'un sistema nacional de salut. En segon lloc, un destacat cardiòleg no acadèmic (Fausto Rovelli, president de la Societat Italiana de Cardiòlegs Hospitalaris) va acceptar el repte de la proposta que una organització independent i sense ànim de lucre (Institut Mario Negri) considerés el conjunt d'Itàlia com el "laboratori natural" on dur a terme un assaig que, per si mateix, era un experiment cultural i institucional.

Després de debats intensos i estimulants amb metges clínics clau, es va acceptar el protocol del GISSI com una expressió de responsabilitat col·lectiva: prometia produir coneixement científic original i, així mateix, augmentar el nivell de competència metodològica i la consciència de la salut pública de la comunitat cardiològica a nivell nacional. Durant un període de 4 mesos, els promotors de l'estudi eren "a la carretera" a cadascuna de les 20 regions d'Itàlia, presentant, explicant i debatent què caldria fer per convertir la rutina de bones pràctiques clíniques en recollida controlada de dades de qualitat.

La participació del 90% de les unitats de cures coronàries italianes i l'exhaustivitat i qualitat del seguiment són testimoni de l'èxit global d'aquestes iniciatives.

Coincidència d'objectius clínics, fisiopatològics i sanitaris. Una segona raó, estrictament complementària, va ser que l'assaig era atractiu, i el seu disseny va ser acceptat per això, a causa d'una coincidència d'interessos i objectius clínics, fisiopatològics i de salut pública. La variable de resultat, la mortalitat, en una població tan gran i no seleccionada era també una prova crucial de la hipòtesi sobre la causa o causes de l'infart de miocardi: hi ha només un mecanisme, o són mecanismes diferents? Juguen un paper crític els trombes i/o l'espasme coronari? Hi ha diferència entre els efectes del tractament en pacients joves i vells? Hi ha un temps crític per a la preservació del teixit miocàrdic? El protocol de l'assaig tenia en compte aquestes qüestions, que havien ocupat anys d'investigacions "explicatives" i debats i controvèrsies arreu del món. Per primera vegada, l'assaig donava una resposta sòlida a la majoria d'elles. L'experiència i l'adquisició d'una identitat dels cardiòlegs italians va mostrar com es podien combinar l'atenció i la recerca per crear una cultura diferent i una col·laboració productiva en la sèrie d'estudis del GISSI dels 20 anys següents (Taula 1).

Disseny i instruments operatius senzills. Una de les característiques destacades en els estudis metodològics que hem esmentat era la "senzillesa" del disseny i dels

instruments operatius emprats en els estudis del GISSI. Això facilitava la participació efectiva de professionals de la salut dedicats a l'assistència en projectes rellevants per a la població. “Senzillesa” no vol dir un excés de simplificació o només una aproximació. Exigia la selecció de les dades i una estratègia d'actuació per centrar-se en els objectius predefinitos de projectes dissenyats i executats rigorosament amb variables de resultat importants per als pacients. Els resultats dels assaigs del GISSI han estat acceptats no tan sols per revistes científiques, sinó també per agències reguladores als EUA i a Europa.

Plena independència del procés de recerca. Els assaigs del GISSI han observat estrictament una plena independència del procés de recerca, des de la selecció de les hipòtesis a assajar fins a l'elaboració dels protocols, en estreta col·laboració amb els investigadors de camp, i fins a l'anàlisi de les dades i la seva puntual publicació. Aquesta independència és la pròpia de la política global d'avaluació de fàrmacs de l'Institut Mario Negri. El primer assaig del GISSI es dugué a terme com expressió d'un compromís amb un objectiu de recerca que coincidia amb una prioritat del sistema nacional de salut. Això es va assolir amb la participació voluntària d'investigadors clínics, sense pagaments ni beques *ad hoc*, i amb un cost

per pacient que actualment sembla increïble (Taula 1).

El GISSI ha mantingut una orientació consistent i rigorosa, fins i tot a la vista dels nous escenaris introduïts per les regles del Good Clinical Practice-International Committee on Harmonisation (GCP-ICH) (*Comitè Internacional d'Harmonització de la Bona Pràctica Clínica*). El suport de companyies farmacèutiques va ser necessari per complir amb la legislació cada cop més competitiva i burocràticament carregosa i el cost creixent dels assaigs en el “mercat d'assaigs”. Una política predefinida clara i transparent de propietat exclusiva de les dades del GISSI va garantir que el conjunt de dades de l'estudi no es faria públic a efectes de registre fins que els resultats dels estudis haguessin estat acceptats per a publicació.

Diàleg col·laboratiu amb altres grups de recerca independent. Fins a quin punt l'experiència del GISSI és específica i reproduïble? L'atmosfera cultural àmplia durant els anys 1980 i 1990 era molt diferent de la que ha esdevingut dominant durant el segle XXI. En el passat, les interaccions i el diàleg col·laboratiu entre grups independents de recerca reflectien una actitud cultural que anava més enllà de les necessitats o expectatives professionals. Aquest ethos ha passat a caure sota una amenaça constant en unes circumstàncies en què el mercat és tan dominant i la inversió pública en recerca és tan

TAULA 1. Característiques dels sis estudis organitzats pel GISSI, 1984-2007

	GISSI-1	GISSI-2	GISSI-3	GISSI-Prev	GISSI-HF	GISSI-AF
Reclutament	1984-85	1988-89	1991-93	1993-96	2002-05	2004-07
Publicació	<i>The Lancet</i> , 1986	<i>The Lancet</i> , 1990	<i>The Lancet</i> , 1993	<i>The Lancet</i> , 1998	<i>The Lancet</i> , 2008	<i>NEJM</i> , 2009
N. centres	176	223	200	172	351	114
N. pacients	11.806	12.490	19.394	11.379	6.975	1.442
Costos totals	350.000 €	4 M €	6 M €	4 M €	20 M €	3.7 M €
Cost per pacient	30 €	320 €	309 €	350 €	2.800 €	2.680 €
Aprovació reguladora	Estreptocinasa (FDA)	-	Lisinopril (FDA)	n-3 AGPI (EMA)	-	-

GISSI: Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico

GISSI-Prev: Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-prevenzione

GISSI-HF: Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Heart Failure

GISSI-AF: Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Atrial Fibrillation

NEJM: *The New England Journal of Medicine*

AGPI: Àcids grassos poliinsaturats

FDA: U. S. Food and Drug Administration

EMA: European Medicines Agency

inadequada. Des de l'equip creatiu a Oxford, als dels NIH i, més tard, al Canadà, a la col·laboració amb l'Administració de Veterans, als grups escandinaus i, fins i tot, als “megaassajadors” dels EUA: el denominador permanent d'aquestes col·laboracions (tot i que no sense algun conflicte ocasional) era la recerca enfocada a les necessitats de salut pública no satisfetes, posades per damunt de l'objectiu d'obtenir patents de fàrmacs que actualment és el gairebé exclusiu. Fins i tot alguna de les novetats metodològiques —des de la política de transparència fins als debats sobre la informació als pacients o la justificació de l'ús de variables de resultat combinades— va representar l'oportunitat per a la discussió oberta d'opinions discrepants. Aquesta discussió ha estat ara substituïda per l'acceptació passiva de les regles elaborades en gran part pel món del GCP-ICH i les recomanacions aparentment inacabables, i tot sovint improductives, sobre els conflictes d'interès que han dominat l'escena en els darrers 20 anys.

Implicacions

Cap a la meitat dels anys 1990 ja eren visibles els esdeveniments globals que varen obrir pas a una nova era, amb la creació de l'Organització Mundial del Comerç i amb la jerarquia inversa de valors proposada pels principis i la pràctica de l'epidemiologia que imposava l'estudi Global Burden of Disease (càrrega global de la malaltia). Això ha fet que la visibilitat i els resultats en els pacients siguin menys rellevants que el focus obsessiu en la càrrega econòmica de les malalties.

Sembla que recentment hi ha hagut senyals d'un “redescobriments” de la necessitat de desenvolupar o retornar a una postura que reconegui que es necessiten “sistemes de salut que aprenguin” activament per assegurar la seva sostenibilitat. Pot ser que aquests senyals indiquin que les lliçons científiques, metodològiques i culturals de l'era de les experiències com el GISSI encara es poden ressuscitar.