



## Multiterapia Di Bella, il dibattito sul British Medical Journal

Con il titolo "*Evaluation of an unconventional cancer treatment (the Di Bella multitherapy): results of fase II trials in Italy*", una versione (simile nei contenuti) dello studio in precedenza descritto è stata pubblicata sul British Medical Journal del 23 gennaio 1999 (318:224-28). È tradizione editoriale della rivista inglese porre in evidenza, di ogni articolo, i punti principali o messaggi chiave che maggiormente dovrebbero interessare i lettori; ciò che viene sinteticamente evidenziato della sperimentazione Di Bella è quanto segue:

- *Pur in assenza di dimostrazione di efficacia, è stato largamente prescritto in Italia un trattamento noto come multiterapia Di Bella, per curare molti tipi di tumori.*
- *Sono stati condotti 11 studi di fase II, indipendenti, multicentrici, non controllati, relativi a 8 differenti tipi di cancro in fase avanzata.*
- *Nessuno dei 386 pazienti arruolati nello studio ha mostrato una risposta completa; 3 pazienti hanno presentato una risposta parziale.*
- *I risultati dello studio indicano che la multiterapia Di Bella non ha attività clinica nel cancro avanzato per giustificare ulteriori prove cliniche.*

Nello stesso numero del British Medical Journal (1999 318: 208-9) compare anche un Editoriale, a firma di Marcus Müllner, intitolato "*Di Bella's therapy the last word?*" (*Terapia Di Bella: L'ultima parola?*), in cui l'autore, pur ritenendo accettabile i risultati dello studio, ne critica in sostanza il disegno sperimentale, affermando che i risultati sarebbero stati maggiormente attendibili se la ricerca avesse previsto la randomizzazione dei pazienti. In altri termini, si dovevano porre a confronto i risultati evidenziati in gruppi trattati con la terapia Di Bella e quelli derivati da pazienti trattati con placebo.

All'Editoriale di Müllner sono successivamente seguite due lettere di gruppi di studiosi italiani

-una a cura di Liberati, Magrini, Patoia, Pagliaro, l'altra di Raschetti, Greco, Menniti-Ippolito, Spila-Alegiani, Traversa, Benagiano, Bruzzi- che respingono in modo motivato le osservazioni dell'editorialista, il quale a sua volta replica per giustificare le critiche in precedenza ricordate (BMJ 1999 318: 1073).

Ai fini di una informazione esaustiva, il Comitato di Redazione del Bollettino sui Farmaci ha ritenuto opportuno pubblicare nella sua completezza questo dibattito apparso su BMJ.

*Editoriale del British Medical Journal*



## Terapia Di Bella: l'ultima parola?

**Titolo originale: Di Bella's therapy: the last word**

**BMJ 1999; 318: 208-9**

### **Le dimostrazioni sarebbero più forti se i ricercatori avessero previsto nei loro studi la randomizzazione**

Regolarmente si assiste al comparire di cure prodigiose per il cancro. L'ultima viene dal fisiologo italiano Luigi Di Bella, il cui "multittrattamento" prevede una miscela di melatonina, bromocriptina, somatostatina, una soluzione di retinoidi e, a seconda del tipo di tumore, ciclofosfamide od idrossiurea. L'intervento di partiti e di mezzi di comunicazione a favore del trattamento Di Bella ha indotto l'autorità giudiziaria a decidere per l'obbligo di fornitura dei farmaci da parte degli ospedali italiani (1).

I risultati della ricerca, pubblicati in questo numero di BMJ (2) ma già resi noti dai mezzi di comunicazione, indicano che il trattamento è inefficace e tossico.

Lo studio, comunque, avrebbe potuto essere disegnato meglio.

*I responsabili della ricerca, sovvenzionata dal Governo italiano, hanno condotto 11 sperimentazioni indipendenti, non controllate, multicentriche; il multittrattamento Di Bella è stato attuato in 386 pazienti con differenti tipi di tumore in fase avanzata.*

Non è stata evidenziata alcuna risposta clinicamente rilevante e il trattamento fu sospeso nell'86% dei pazienti a causa della progressione della malattia, di tossicità o decesso.

A nostro avviso, la maggioranza dei clinici troverà questo studio convincente, ma non è perfetto. Non sappiamo se i pazienti arruolati (soggetti che hanno tutti richiesto il trattamento Di Bella) erano rappresentativi, così come non sappiamo se i controlli avrebbero portato a risultati migliori o peggiori. I ricercatori avrebbero dovuto condurre sperimentazioni randomizzate e controllate.

*Perché queste sperimentazioni non sono state randomizzate? Sebbene alcuni esperti sostengano che gli studi clinici di fase II generalmente non sono comparativi (3) e gli autori affermino che tali studi potevano servire proprio per valutare l'opportunità di indagini randomizzate (2), la migliore soluzione per evitare errori sistematici si ottiene suddividendo a caso i pazienti in gruppi da trattare e in gruppi di controllo (4). Le ragioni per non far ciò sono di solito da ricercarsi in difficoltà di randomizzazione e di reclutamento, nei costi, in considerazioni di ordine etico e nei limiti del tempo a disposizione (5).*

Difficoltà di randomizzazione e reclutamento sono motivazioni deboli. La maggior parte dei lettori concorderà che eseguire contemporaneamente 11 studi multicentrici in 10 mesi non è impresa di poco conto. E allora, perché non spingersi un po' oltre?

Gli autori affermano che i pazienti probabilmente non sarebbero stati d'accordo nell'essere assegnati, a caso, a differenti trattamenti (o, in questo caso, a placebo). Ma è proprio vero? Dato che "molte migliaia di pazienti hanno chiesto di sottoporsi al



multitrattamento Di Bella", alcune centinaia avrebbero potuto essere d'accordo di partecipare ad uno studio randomizzato e controllato.

I costi possono aver giocato un ruolo. Si può sostenere che sarebbe stato preferibile valutare il metodo Di Bella in un numero minore di tipi di tumore, ma c'era ovviamente la necessità di testarlo in una vasta gamma di pazienti tumorali.

Gli autori inoltre sostengono che non è stato possibile eseguire studi randomizzati per ragioni etiche, ma queste non sono chiare. In verità, qualcuno potrebbe sostenere che non è stato etico il disegno sperimentale inferiore di questi studi.

Probabilmente il tempo è stato il fattore che maggiormente ha influito, esistendo una crescente pressione dell'opinione pubblica sul Ministro della Sanità italiano perché si arrivasse a un chiarimento di tutta la materia (6).

*Il disegno di questi studi è carente; i risultati si conoscono; Di Bella e i suoi seguaci probabilmente non avrebbero accettato i risultati anche se gli studi fossero stati randomizzati, in doppio cieco, controllati contro placebo.*

*E allora, perché pubblichiamo questo contributo nel BMJ? In primo luogo, anche se i risultati sono apparsi nei media, gli studi e il loro disegno sperimentale non sono ancora stati formalmente pubblicati. Secondariamente, è un dovere far conoscere questo rapido intervento concertato contro una falsa terapia di portata nazionale. In terza istanza, trattare questo argomento con serietà può prevenire il ripetersi di casi futuri sia di esecuzione di trattamenti di cui non si sa nulla in termini di efficacia e di effetti collaterali, sia di studi con disegno debole per rispondere ad importanti questioni.*

**Marcus Müllner:** Editorial Registrar

- 1) Abbasi K. *Di Bella's cure declared ineffective.* BMJ 1998; 317: 366
- 2) *Italian Study Group for the Di Bella Multitherapy Trials. Evaluation of an unconventional cancer treatment (the Di Bella Multitherapy): results of phase II trials in Italy.* BMJ 1999; 318: 224-228
- 3) Bellisant E, Benichou J, Chastang C. *The group sequential triangular test for phase II cancer trials.* Am J Clin Oncol 1996; 19: 422-430
- 4) Chalmers I. *Unbiased, relevant, and reliable assessments in health care.* BMJ 1998; 317: 1167-1168
- 5) Sibbald B, Roland M. *Understanding controlled trials. Why are randomised controlled trials important?* BMJ 1998; 316: 201
- 6) Turone F. *Italy starts trials for controversial cancer treatment.* BMJ 1998; 316: 327



## **LETTERA n. 1 di risposta all'Editoriale del BMJ**

### **Gli studi randomizzati e controllati non sempre possono essere del tutto necessari**

***Titolo originale: Randomised controlled trials may not always be absolutely needed  
BMJ 1999; 318: 1073***

All'Editore - Non siamo d'accordo con l'editoriale di Müllner (1) in quanto si pone in una prospettiva particolarmente angusta a fronte di un caso in cui l'attenzione avrebbe dovuto essere quella di saldare i rapporti tra i principi generali metodologici della sperimentazione oncologica ed il contesto sociale in cui si è svolta la vicenda Di Bella (2).

*L'editoriale potrebbe dare la (falsa) impressione che la sperimentazione sia stata attuata in modo non adeguato (3) e non fosse in grado di dimostrare la possibile attività antitumorale della multitrattamento Di Bella. Nel 1982 un editoriale del New England Journal of Medicine commentava la pubblicazione della fase II dello studio dell'US National Cancer Institute su un altro "miracoloso" trattamento anticancro denominato laetrile. L'editoriale dichiarava che lo studio "chiudeva la storia del laetrile" (4). E' interessante sottolineare che lo studio adottava lo stesso disegno non randomizzato (e gli stessi risultati negativi) dello studio Italiano.*

I principi generali della ricerca oncologica sono così radicalmente cambiati da allora? Personalmente riteniamo di no e sospettiamo che l'editoriale dimostri scarsa dimestichezza con la fase II della sperimentazione oncologica. Un'eccessiva familiarità con un determinato campo della ricerca può portare a perdere di vista le sue insite limitazioni (5), ed è pienamente legittima l'opinione che i comuni standard degli studi oncologici di fase II debbano essere abbandonati. Ma per quale motivo questo non è l'argomento principale dell'editoriale di Müllner? Perché le critiche sono tutte rivolte allo studio Di Bella?

*Per illustrare i possibili approcci a futuri casi analoghi potrebbe essere utile una discussione maggiormente generalizzata sui pro e contro degli studi randomizzati versus quelli non randomizzati in situazioni simili (in termini di possibilità di bias, costi, tempo necessario per fornire una risposta, probabilità di quanto una risposta possa essere accettata, accettabilità, randomizzazione in situazioni di forte pressione sociale e politica, ecc.). Una stretta adesione al dogma della randomizzazione è sempre la soluzione migliore della ricerca in fase II? Anche quando l'obiettivo è di determinare se un nuovo farmaco o un nuovo regime terapeutico presentano un'attività biologica sufficiente da giustificare studi più estensivi, costosi, e prolungati?*



*Forse un commento a tali argomentazione sarebbe stato più utile allo scopo. Ma siamo veramente sicuri che gli studi randomizzati e controllati siano assolutamente necessari per una perfetta ricerca clinica? O tutto ciò non potrebbe creare, a lungo andare, più danno che utilità al futuro della sanità basata su prove documentali? Ci auguriamo che il BMJ si faccia promotore di una ampia discussione su questi argomenti.*

**Alessandro Liberati**, Professore di biostatistica. Università di Modena, Centro per la Valutazione della Efficacia della Assistenza Sanitaria (CeVEAS) - Modena

**Nicola Magrini**, Capo Unità. Centro per la Valutazione della Efficacia della Assistenza Sanitaria (CeVEAS) - Modena

**Lucio Patoia**, Capo Unità. (CeVEAS) – Modena; Unità di Medicina Interna e Scienze Oncologiche, Perugia

**Luigi Pagliaro**, Professore di medicina interna. Divisione di Medicina Interna, Università di Palermo.

## **LETTERA n. 2 di risposta all'Editoriale del BMJ**

### **La critica ignora la metodologia standard dei trattamenti oncologici**

**Titolo originale: Criticism, ignores standard methodology of cancer treatments  
BMJ 1999; 318:1073**

All'Editore – Nel suo editoriale sugli studi condotti per la valutazione del trattamento antitumorale conosciuto come la multiterapia Di Bella (1), Müllner asserisce che “il disegno dello studio è carente” e che “i ricercatori avrebbero dovuto condurre una sperimentazione randomizzata controllata” (2). La critica di Müllner sembra ignorare la metodologia standard seguita nello sviluppo dei trattamenti oncologici (3). Essa richiede che l'attività di un trattamento sia valutata mediante studi di fase II, prima che sia presa in considerazione l'opportunità di studi randomizzati di fase III. L'obiettivo degli studi di fase II è di discernere tra farmaci con promettente attività, per i quali sono giustificati ulteriori studi, e farmaci per i quali non sono giustificate ulteriori indagini su soggetti umani. La loro metodologia risponde all'imperativo etico di limitare il più possibile il numero di pazienti esposti a trattamenti inefficaci e potenzialmente dannosi così come il tempo necessario per identificare trattamenti potenzialmente utili.

Negli studi oncologici di fase II, il gruppo di controllo randomizzato di norma non è necessario in quanto l'*end point* spesso è rappresentato da una “risposta obiettiva” (definita sulla base della riduzione osservata della massa tumorale), che raramente si





verifica in modo spontaneo. La cecità non è mai utilizzata negli studi oncologici, a causa della manifesta tossicità della maggior parte dei trattamenti antitumorali. Ma è anche vero che in Italia sarebbe stato impossibile condurre uno studio randomizzato sulla multiterapia Di Bella. Considerate la grande enfasi dei media e le forti aspettative della gente sull'elevata efficacia di questo trattamento, e avendo presente che per circa 2000 pazienti i tribunali avevano autorizzato l'erogazione gratuita della terapia, era impensabile l'arruolamento di centinaia di pazienti disposti ad essere assegnati, per random, ad un trattamento che escludesse la multiterapia Di Bella. Per tutte queste motivazioni scientifiche, etiche e contingenti, dopo un'approfondita discussione, la Commissione Oncologica Nazionale Italiana raccomandò un immediato inizio degli studi di fase II.

*Nel processo di valutazione dei trattamenti anticancro, gli studi "non controllati" di fase II (comunque condotti in condizioni controllate) sono lontani dall'essere "studi dal disegno debole", e forniscono risposte dirette, obiettive, verificabili e rapide. Tutto ciò rappresenta il vero interesse dei pazienti. Nei decenni trascorsi molti trattamenti antitumorali con evidenze precliniche di attività o razionale terapeutico più robusti rispetto a quelli della multiterapia Di Bella non ebbero accesso a studi successivi (e alla pratica clinica) solamente sulla base dei risultati di studi di fase II "non controllati" che avevano evidenziato una insufficiente attività. In ogni caso, l'affermazione che negli studi sulla multiterapia Di Bella "non sappiamo se i controlli avrebbero portato a risultati migliori o peggiori" contrasta con la percentuale di risposte osservate (<1%) e la scarsa sopravvivenza. La nostra valutazione è che questi risultati siano sufficientemente fondati da preservare i malati di cancro così vulnerabili e i loro parenti disperati da proposte di trattamenti che non offrono alcuna speranza.*

R Raschetti, Capo dell'unità di farmacoepidemiologia

D Greco, Capo del dipartimento di epidemiologia

F Menniti Ippolito, Biostatistico

S Spila Alegiani, Biostatistico

G Traversa, Epidemiologo

G Benagiano, Direttore

Istituto Superiore di Sanità, I-00161 Roma

P Bruzzi, capo dell'unità di epidemiologia clinica

Istituto Nazionale Ricerca sul Cancro, I-16132 Genova

- 1) Italian Study Group for the Di Bella Multitherapy Trials. Evaluation of an unconventional cancer treatment (the Di Bella Multitherapy): results of phase II trials in Italy. *BMJ* 1999; 318: 224-228
- 2) Müllner M. Di Bella's therapy: the last word? *BMJ* 1999 318: 208-209
- 3) De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer: principles and practice of oncology*. 5th ed. In: New York: Lippincott-Raven, 1997.



## Replica dell'autore dell'editoriale e del consulente statistico

*BMJ 1999; 318:1073*

*All'Editore – E' un peccato che il mio editoriale sia stato erroneamente interpretato come se dichiarasse che la sperimentazione della terapia Di Bella fosse stata "inutile". Il BMJ non pubblica un articolo se i risultati sono ritenuti privi di validità. Pubblica invece contributi in cui, anche se l'evidenza non ha raggiunto gli standard desiderabili, è la migliore disponibile in quel contesto di interesse. La maggior parte dei lettori è certamente in grado di decidere autonomamente se i risultati presentati consentano o meno di disporre di una dimostrazione sufficientemente forte in merito alle affermazioni attribuite alla multiterapia Di Bella.*

*Dal mio punto di vista, la ricerca fornisce una chiara dimostrazione che la terapia Di Bella non risponde alle irrazionali rivendicazioni di efficacia che le si attribuiscono (Liberati e al. (1) citano Di Bella come colui che vanta di poter curare il 100% delle forme tumorali). Ritengo, tuttavia, che questo studio, sul piano della qualità scientifica, non presenti il livello più alto possibile, anche se alcuni lettori hanno nel merito un punto di vista molto più drastico (2). E' oggetto di opinabilità se lo studio fosse di fase II nel significato usuale del termine, oppure no. Può essere sottolineato che questa terapia non era in una fase precoce di un processo di screening, ma in una fase in cui è richiesto uno studio di conferma della cura.*

*Certamente vi sono studi randomizzati e controllati di fase II, anche in oncologia, sebbene concordiamo sul fatto che, in questa area della clinica frequentemente non sono controllati. E' comprensibile che, in una determinata situazione emotiva e politica come quella creatasi in Italia, uno studio non controllato fosse la migliore o l'unica opzione disponibile per testare la terapia Di Bella. Ciò non significa comunque che in termini scientifici uno studio non controllato possa sempre fornire la migliore risposta. La risposta di Raschetti (3) suggerisce che la pratica corrente degli studi non controllati di fase II non possa essere messa in discussione. Liberati et al presentano una posizione più aperta e affermano che sia legittimo mettere in discussione l'attuale metodologia, ma l'editoriale non rappresenta una formulazione di carattere generale.*

*Si è persa l'occasione di un più ampio dibattito sui vantaggi e svantaggi degli studi randomizzati controllati in simili situazioni? Non lo crediamo: queste questioni erano in parte sollevate come parte dell'editoriale, e la discussione attuale è il miglior esempio di un dibattito in evoluzione. Il sito web del BMJ, assicurando risposte rapide e facilitando le interazioni, è quanto di meglio per ospitare il forum, e la discussione è stata appena aperta. E' il momento di riflettere: l'ultima parola pubblicata se ne è già andata.*

**Marcus Müllner**, Editorial registrar.

**Stephen JWEvans**, Statistical adviser.



BMJ, London WC1H 9JR

- 1) *Liberati A., Magrini N., Patoia L., Pagliaro L., Missing the forest while looking at the tree 16-2-99*
- 2) *Reyes JL., Compared to what? 22-1-99*
- 3) *Raschetti R., Bruzzi P., Greco O., Maggini M., Menniti-Ippolito F., Spila-Alegiani S., et al. We totally disagree with Müllner's view 8-22-99.*