

Un “magical mystery tour” dalla ricerca alla salute

Luciana Ballini

*Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale
Regione Emilia-Romagna*

Dall'inizio di quest'anno una strana storia viene raccontata su importanti riviste scientifiche internazionali (*British Medical Journal*¹, *PLoS Medicine*²) e su alcuni giornali (*New York Times* e *Sole 24ore Sanità*).

La storia comincia nel 1999 con la produzione di una revisione sistematica da parte di alcuni revisori della Cochrane Collaboration sull'efficacia degli inibitori della neuraminidasi nel trattamento dell'influenza negli adulti. Come è previsto dalla Cochrane Collaboration, la revisione viene regolarmente aggiornata per rendere conto delle ulteriori evidenze pubblicate, che portano gli autori a concludere – nel 2006 – che il farmaco riduce il rischio di complicanze derivate dall'influenza. Nel corso dell'aggiornamento del 2009, commissionato dal governo britannico e dal governo australiano – proprio nel mezzo di una pandemia di influenza H1N1 – i revisori vengono contattati da un pediatra giapponese. Il medico contesta le loro precedenti conclusioni sull'oseltamivir, in quanto basate su un unico lavoro, commissionato dal produttore, che riporta una metanalisi dei risultati di 10 studi, anch'essi commissionati dal produttore, dei quali solamente due sono stati pubblicati. La critica coglie uno degli elementi essenziali degli studi che sintetizzano i risultati di altri studi – la cosiddetta letteratura secondaria – che ne sancisce la validità se condotti in maniera da poter essere riprodotti da altri. L'aver incluso in una metanalisi, e conseguentemente in una revisione sistematica, risultati di studi non pubblicati, e quindi non disponibili a chiunque, impedisce la verifica delle analisi e di conseguenza dei risultati.

Il richiamo alla corretta conduzione di una revisione sistematica viene accolto dai revisori, che si propongono di acquisire e analizzare anche gli studi non pubblicati. I tentativi di ottenere questi studi tuttavia vanno a vuoto, in quanto gli autori della metanalisi dichiarano di non disporre personalmente degli studi e ottenerli dall'azienda produttrice appare

problematico. Nell'aggiornamento del 2009 si è pertanto costretti ad escludere la metanalisi e ad includere solamente i due studi pubblicati. In seguito a questa ‘perdita’ di dati cambiano i risultati della revisione e quindi anche le conclusioni dei revisori, che dichiarano sconosciuta l'efficacia del farmaco nel ridurre i rischi di complicanze. Una conclusione oggettiva alla luce dei dati disponibili, ma che lascia fortemente insoddisfatti dal momento che esistono ulteriori dati, che – se potessero essere consultati – permetterebbero risultati e conclusioni ‘reali’.

Dal momento della pubblicazione dell'aggiornamento nel 2009, inizia uno scambio tra gli autori e l'azienda produttrice, che vorrebbe vedere le conclusioni della revisione sistematica riesaminate e corrette tramite l'inclusione dei dati di tutti i trial realizzati, ma che pone agli autori condizioni per la condivisione dei dati.

La storia si sviluppa con un alternarsi di concessioni e rifiuti, secondo quanto esposto in dettaglio dagli autori negli articoli pubblicati sul *BMJ* e su *PLoS Medicine*, che caratterizza il perpetrarsi dell'impossibilità di ottenere i dati completi degli studi. L'empasse viene inaspettatamente superato nel 2011 quando, grazie al Freedom of Information Act, i revisori della Cochrane Collaboration possono richiedere e ottenere dalla European Medicine Agency (EMA) la documentazione in suo possesso, vale a dire le copie degli *Study Reports* forniti dall'industria e che gli enti regolatori utilizzano per valutare i benefici e i rischi di un farmaco.

È finalmente possibile aggiornare in modo adeguato la revisione Cochrane sull'efficacia degli inibitori della neuraminidasi nella prevenzione e trattamento dell'influenza negli adulti e nei bambini sani e formulare conclusioni basate anche sui risultati degli studi non pubblicati.

L'aspettativa è che, avendo superato il sostanziale scoglio metodologico – che richiede analisi e risultati basati su studi pubblicamente accessibili – si possa ritornare a valutare la capacità del farmaco di prevenire la trasmissione dell'influenza e di ridurre le complicanze. Al termine dell'analisi di oltre 25.000 pagine di resoconto relative a 19 studi, a gennaio del 2012 viene pubblicato sul *Cochrane Database of Systematic Review* l'aggiornamento della revisione che

¹Doshi P, Jones M, Jefferson T (2012): Rethinking credible evidence synthesis, *BMJ*, 344: d7898. doi: 10.1136/bmj.d7898.

²Doshi P, Jefferson T, Del Mar C (2012): The imperative to share clinical study reports: recommendations from the Tamiflu experience, *PLoS Med*, 9 (4): e1001201. doi: 10.1371/journal.pmed.1001201.

riporta evidenze di riduzione di circa 21 ore della durata dei sintomi dovuti all'influenza, ma nessuna evidenza a sostegno della riduzione delle ospedalizzazioni, delle complicanze e della trasmissione.

Nell'articolo pubblicato su *PLoS Medicine* i revisori Cochrane spiegano come è potuto accadere che i risultati si capovolgessero, riassumendo quanto era andato perso a causa del mancato accesso ai *Clinical Study Reports*:

- “• la conoscenza del denominatore, vale a dire del numero degli studi condotti sul farmaco che rispettano i criteri di inclusione della revisione sistematica;
- il riscontro del verificarsi di effetti avversi severi, non riportati nelle versioni pubblicate degli studi;
- il venire a conoscenza di cosa è accaduto durante quegli studi, i cui risultati sono stati pubblicati a 10 anni dal termine;
- i dettagli essenziali dei trial (composizione e profilo di tossicità del placebo, meccanismo di azione del farmaco, descrizione e temporalità degli eventi avversi);
- discrepanze di 'paternità' tra studi pubblicati e rapporti;
- il rationale che giustifica la classificazione di esiti, come la polmonite, alternativamente come complicanze oppure come eventi avversi;
- la possibilità di valutare la validità delle principali analisi per sottogruppo;
- la possibilità di valutare la validità delle informazioni rilasciate sul farmaco (articoli, revisioni, conferenze, messaggi mediatici, etc);
- la realizzazione che le dichiarazioni dell'azienda produttrice riguardo all'azione del farmaco non risultano coerenti con le evidenze derivate dagli studi.”

Nessuno degli elementi sopra elencati rappresenta una novità e chiunque si appresti a condurre revisioni sistematiche di studi è cosciente dei rischi associati al *publication bias* (*bias* di pubblicazione che spesso si manifesta nella mancata pubblicazione di studi con risultati sfavorevoli), *outcome reporting bias* (selezione opportunistica degli esiti su cui riportare i risultati), analisi statistiche inappropriate, conclusioni che non rispecchiano i dati, contraddittorietà dei risultati e *ghost writing*.

Le linee guida per la conduzione delle revisioni sistematiche e le check-list per la valutazione della qualità degli studi mettono da tempo in guardia contro le possibili distorsioni dovute a queste irregolarità. Agli autori di revisioni sistematiche viene richiesto di esprimere un giudizio sulla presenza o meno di rischi di distorsioni o *bias*. La novità risiede nella dimostrazione empirica, documentata dagli autori dell'articolo, che questi non sono 'rischi', ma eventi realmente accaduti. A seguito di questa esperienza gli autori mettono in dubbio la valenza degli articoli pubblicati sulle riviste biomediche e si fanno promotori del libero accesso ai report di studi clinici. La storia quindi è tutt'altro che conclusa e ha appena dato avvio a un importante dibattito che vedrà coinvolti le agenzie regolatorie, l'industria, i ricercatori, l'accademia e i consumatori (pazienti e servizi sanitari).

Certo è che il tragitto dalla ricerca alla salute si fa più tortuoso e che non basta fare i conti con i citatissimi blocchi della ricerca traslazionale per assicurare che le decisioni assistenziali siano sempre informate dalla migliore e più aggiornata conoscenza disponibile. Con tutti gli sforzi che si sono fatti – e si continuano a fare – perché la ricerca sviluppi strumenti per informare la pratica e perché la pratica migliori la sua capacità di utilizzare i risultati dalla ricerca, ci ritroviamo sbalzati indietro a tentare di trovare gli strumenti per differenziare la ricerca dai messaggi promozionali.

Un'ultima considerazione: i produttori di tecnologie sanitarie (farmaci, device, tecnologie diagnostiche, etc.) spesso lamentano la lentezza con cui i risultati della loro ricerca entrano a far parte della pratica clinica. La critica più aspra mossa all'Health Technology Assessment (HTA) è quella di portare a termine le valutazioni in tempi troppo lunghi, ritardando l'accesso dei pazienti a cure altamente efficaci.

Se c'è una morale a questa storia è che la rapidità delle decisioni non è compromessa dall'(in)efficienza dei valutatori ma – piuttosto – dalla trasparenza, accessibilità e attendibilità delle informazioni possedute dai produttori.

Autore per la corrispondenza

Luciana Ballini, luballini@regione.emilia-romagna.it