

## DALLA LETTERATURA INTERNAZIONALE

Ospitiamo eccezionalmente in questo spazio una sintesi degli interventi tenuti da esponenti italiani e stranieri di assoluta competenza e prestigio in occasione della riunione annuale dell'Associazione Alessandro Liberati dal titolo **Open. Dalla condivisione dei risultati ad una ricerca trasparente per il bene comune**, svoltasi a Napoli il 13 dicembre scorso. Gli argomenti affrontati hanno sintetizzato una serie di questioni attuali e importanti, discusse anche sulle riviste internazionali: quelle dell'apertura e della condivisione dei percorsi della ricerca e della cura, della complessità insita nell'esigenza di condividere metodi e risultati dei trial o dei registri di malattia, delle difficoltà di condurre revisioni esaurienti della letteratura, dei dubbi dei ricercatori che si scontrano con randomised controlled trial che, da gold standard della ricerca, sembra a volte abbiano perso di valore, così manipolati nel disegno e nella presentazione dei risultati.

### Come i pazienti e il pubblico possono aiutare a ridurre gli sprechi nella ricerca

Dall'intervento di Iain Chalmers

Fondatore della Cochrane Collaboration e animatore della James Lind Alliance



Nel suo intervento Chalmers si è concentrato sugli sprechi conseguenti alla scelta dei temi su cui indirizzare la ricerca, citando un articolo di Tallon et al. pubblicato sul *Lancet* nel 2000 (*Lancet* 2000; 355: 2037-40) che dimostrava in modo evidente lo scollamento esistente fra i trial effettuati e le priorità avvertite dai pazienti. Questi ultimi, ha sottolineato Chalmers, non vogliono

che l'enfasi nelle ricerche sia posta sui farmaci, perché sono più interessati agli aspetti educativi, organizzativi, psicologici e allo stile di vita. È quanto ha dimostrato anche il lavoro della James Lind Alliance, con la costruzione del database delle incertezze circa gli effetti dei trattamenti, per individuare quali siano i dubbi più importanti di pazienti e medici ed indirizzare la

ricerca in quella direzione. Un lavoro globale, trasparente e, per quanto possibile, democratico, basato su una partnership tra pazienti e clinici che ha anche lo scopo di definire le priorità nella ricerca.

Questo aspetto è legato ad un altro problema rilevante: il 50% degli studi non viene pubblicato integralmente. Non importa da chi siano sovvenzionati, se siano di grandi o più modeste dimensioni, semplicemente non vengono pubblicati. I pazienti vengono invitati a partecipare ai trial e poi i dati non vengono resi pubblici: ciò significa tradire le loro aspettative. Se i cittadini devono essere coinvolti nelle strategie di riduzione degli sprechi e di tutela della salute dei malati, devono imparare a valutare criticamente le proposte di ricerca e i report.

Invece poco o nulla viene insegnato sull'interpretazione delle statistiche, sui rischi e sulle basi scientifiche delle terapie. È una lacuna culturale che diventa sempre più evidente.

«Abbiamo cercato di fare qualcosa per colmare questo gap con il libro *Come sapere se una cura funziona*, che ha registrato due edizioni di successo e molte traduzioni», ha ricordato Chalmers, «ma poi abbiamo sentito l'esigenza di avere qualcosa di più dei contenuti scritti, delle parole, per illustrare adeguatamente questi concetti. Da qui l'esperienza della versione interattiva di *Testing treatments*, disponibile in molte lingue» ([www.testingtreatments.org/](http://www.testingtreatments.org/)). È importante che il pubblico promuova la ricerca, ma è altrettanto importante che la conosca per potervi partecipare attivamente. Un nuovo trattamento, infatti, ha meno probabilità di essere migliore che peggiore di quello già esistente. Sapendolo, i pazienti possono decidere di non partecipare ad un trial clinico se alcune condizioni fondamentali non vengono rispettate. In particolare: il protocollo dello studio deve essere stato registrato e reso disponibile pubblicamente; deve fare riferimento a revisioni sistematiche di evidenze esistenti che giustifichino il trial; il paziente deve ricevere assicurazione scritta che i risultati della ricerca verranno pubblicati. Se non sussistono queste condizioni secondo Chalmers, il paziente deve rifiutarsi di partecipare allo studio. ■

## Apertura e partecipazione: il medical publishing deve cambiare?

Dall'intervento di Fiona Godlee

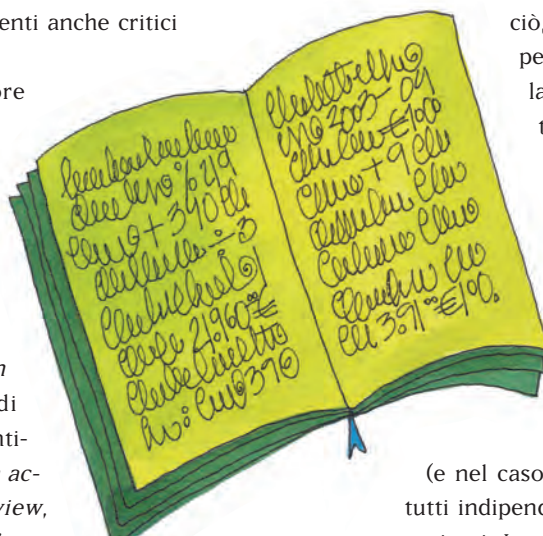
Editor in chief del *British Medical Journal*



Nel parlare di *openness*, partecipazione e cambiamenti possibili ed opportuni, Fiona Godlee ha articolato la discussione in cinque punti ripercorrendo le tappe fondamentali – *open* – del *medical publishing*: *open peer review*, *open access*, *open data*, *openness* rispetto ai pazienti e *openness* rispetto al conflitto di interessi.

Il sistema di *peer review* è attualmente un sistema difettoso. Per migliorarlo può essere di grande aiuto una *open peer review* che permetta di aumentare l'affidabilità del sistema di revisione critica, incrementando anche la credibilità del lavoro dei referee. All'interno di questo sistema di *open peer review*, il *BMJ* esplicita i commenti dei revisori. Ulteriori margini di miglioramento del sistema possono derivare dalla revisione post-pubblicazione e dalla creazione di un dibattito successivo all'uscita degli studi; di questo confronto, le riviste dovrebbero farsi promotrici e garanti dando spazio a lettere, risposte e commenti anche critici circa i lavori pubblicati.

"Sono completamente a favore dell'*open access*", ha dichiarato Goodle introducendo la seconda tappa del *medical publishing*. Molte riviste, tra cui il *BMJ* per gli articoli originali che presentano i risultati di studi e ricerche, hanno optato per l'*open access*, il metodo migliore di diffondere la conoscenza scientifica. Circa il rapporto tra *open access* e qualità della *peer review*, Goodle ha sottolineato che l'*open access* non implica affatto una *peer review* di scarsa qualità e che ci può essere *open access* e tassi di accettazione molto bassi così come una *peer review* poco accurata da parte di riviste che permettono l'accesso ai soli abbonati.



Ben consapevoli della spinosa questione dei *publication bias*, gli *open data* possono rivelarsi una spinta importante per garantire l'evidenza in medicina. È un altro punto di grande importanza nel *medical publishing* odierno: la registrazione dei trial è già un traguardo molto positivo. È molto importante la collaborazione delle riviste scientifiche che, come il *BMJ*, dovrebbero accettare solo lavori che rendono disponibili tutti i dati. Così come è fondamentale smuovere e coinvolgere l'opinione pubblica su questi temi. In questa direzione va la grande iniziativa di AllTrials (<http://www.alltrials.net/>) che, promuovendo la registrazione di tutti i trial e la pubblicazione di tutti i metodi e i risultati dei trial, accresce, tra l'altro, il senso di indignazione generale rispetto all'attuale situazione.

La quarta tappa *open* riguarda l'impegno per una reale partecipazione dei pazienti non solo in termini di inclusione nei trial ma anche di partecipazione al processo di pubblicazione degli studi. Le riviste devono – in questo senso – dare giusto spazio alle lettere e ai commenti dei pazienti relativi agli articoli pubblicati. Il *BMJ* introdurrà la *patient peer review*: un revisore, tra gli altri, sarà un paziente.

E infine il conflitto di interesse, che in medicina è talmente diffuso da rendere difficile trovare chi non ne abbia. Nonostante ciò, per garantire trasparenza e indipendenza bisognerebbe andare oltre la semplice dichiarazione di conflitti di interesse: chi li ha non dovrebbe scrivere. Parallelamente, l'impegno in questo senso sta nel dare visibilità a chi invece l'indipendenza la possiede e la mantiene. Per far questo si devono agevolare in tutti i modi la ricerca e l'informazione indipendenti e privilegiare i trial indipendenti

(e nel caso di trial di fase III devono essere tutti indipendenti) rendendo pubblici i dati sui pazienti. Le agenzie regolatorie dovrebbero richiedere almeno un trial indipendente prima di approvare e autorizzare al commercio medicinali o dispositivi. E la ricerca, infine, dovrebbe essere accessibile su database aperti e pubblici e non solo su riviste. ■

## La ricerca mai svolta: chi decide l'agenda?

Dall'intervento di Francesco Perrone

Responsabile della Struttura Complessa di Sperimentazioni Cliniche dell'Istituto Nazionale Tumori IRCCS - Fondazione Pascale di Napoli



Due storie per raccontare la ricerca non fatta e individuare chi sia la vittima, chi il colpevole e se l'intera storia possa nuocere a uno o a molti pazienti. La prima riguarda un campo di ricerca molto piccolo, quello del trattamento dell'epatocarcinoma con sorafenib e la pubblicazione nel 2008 e nel 2009 di due studi importanti, lo studio SHARP, che ha coinvolto una popolazione di pazienti occidentali (Lancet 2008; 359: 378-90) e quello condotto su una popolazione di pazienti asiatici (Lancet Oncology 2009; 10: 25-34). Entrambi hanno dimostrato che sorafenib prolunga la sopravvivenza in questi pazienti, anche se con un vantaggio mediano piuttosto piccolo, inferiore ai tre mesi. Entrambi erano indirizzati verso pazienti con una buona funzionalità epatica espressa con lo score Child-Pugh A. Solo pochissimi pazienti con scarsa funzionalità epatica (Child B) erano entrati in questi due studi (20 nel primo e 6 nel secondo studio). Questo particolare non è da trascurare perché sorafenib, che è considerato un farmaco ben tollerato, produce comunque alcuni effetti collaterali che possono diventare particolarmente gravi e impegnativi in un paziente con scadente funzionalità epatica. Inoltre, la sopravvivenza attesa nei pazienti con Child B è di 4 mesi e mezzo, per cui solo nella migliore delle ipotesi – e cioè che sorafenib funzioni nei pazienti Child B tanto quanto nei pazienti Child A – si può ipotizzare un vantaggio di due mesi (che inizia ad essere discutibile in quanto a dimensione del beneficio), ma in tutte le altre ipotesi ci si deve aspettare un vantaggio inferiore ai due mesi, che quindi è altamente discutibile.

Nonostante questo, sia l'Agenzia regolatoria europea sia la Food and Drug Administration hanno registrato il farmaco per l'uso nell'epatocarcinoma senza alcuna distinzione relativa-

mente alla funzionalità epatica tra Child A e Child B. L'Agenzia Italiana del Farmaco ha invece scelto di non rimborsare il farmaco per il gruppo di pazienti con Child B: «Scelta corretta ma sgradevole – sostiene Perrone – perché avere un farmaco contro il cancro registrato ma non rimborsato non è mai una bella cosa».

Qual è la vittima di tutta questa storia? Sicuramente la conoscenza: non si saprà forse mai se sorafenib è efficace nei pazienti con Child B. Chi sono i responsabili? Sia l'azienda farmaceutica, che ha chiesto la registrazione del farmaco indipendentemente dalla funzionalità epatica del paziente, sia le agenzie regolatorie, che hanno accettato e approvato il farmaco senza porre una limitazione.

Queste decisioni possono ricadere negativamente sui pazienti? Sì, perché c'è un sottogruppo di pazienti con epatocarcinoma che potrebbe avere tossicità da questo trattamento senza che ci sia un'indicazione certa o neanche probabilistica sulla sua efficacia.

La seconda storia raccontata da Perrone riguarda un campo di ricerca molto più ampio, quello del trattamento adiuvante dei tumori della mammella ormonoresponsivi con inibitori delle aromatasi invece che con tamoxifene oppure dopo un paio di anni di tamoxifene. Gli inibitori delle aromatasi di terza generazione hanno fatto la loro comparsa all'inizio degli anni Novanta e il loro meccanismo di azione si basa esclusivamente sulla soppressione degli estrogeni circolanti grazie all'inibizione dell'attività dell'enzima aromatasi. Dal 2003, nel corso di 7-8 anni, sono stati pubblicati ben nove trial sul trattamento adiuvante del carcinoma della mammella, che confrontavano tamoxifene con gli inibitori delle aromatasi, e che hanno coinvolto nel complesso circa 44.000 pazienti. Tutti questi trial erano sostanzialmente controllati (direttamente o indirettamente) da tre aziende farmaceutiche e tutti avevano un endpoint surrogato, spesso un endpoint composto, come *primary endpoint* del trial.

Come mostra una metanalisi pubblicata nel 2010 (J Clin Oncol 2010; 28: 509-18), in tutti questi studi risultava sempre un beneficio per gli inibitori delle aromatasi su tutti gli endpoint surrogati (recidiva locale, tumore controlaterale, DFS, tempo alla metastasi) sia nella strategia up-front (5 anni di trattamento) sia nello switch

(2 anni di tamoxifene e 3 di un inibitore dell'aromatasi). «Tutto in questi studi sembrava funzionare alla perfezione» sottolinea Perrone. «Disegno degli studi perfetto, metodologia pure, monitoraggio fatto da importanti CRO internazionali, risultati positivi coerenti tra tutti gli studi e generalizzabilità altissima: l'unica cosa che disturbava era il fatto che nell'up-front non risultava evidente il vantaggio in sopravvivenza degli inibitori dell'aromatasi rispetto al tamoxifene, ma a tranquillizzare gli animi era il piccolissimo vantaggio in sopravvivenza che risultava invece nello switch: hazard ratio 0,94 di sopravvivenza con l'up-front e hazard ratio HR 0,79 con lo switch.

«La verità – continua Perrone – è che in quegli anni nessuno o pochi riflettevano sulla mancanza di ricerche indipendenti, sull'assenza del tentativo di confrontare i diversi inibitori tra di loro e sul fatto che ognuno di questi farmaci costava 6 euro al giorno contro i 50 centesimi del tamoxifene (certo, quisquiglie rispetto al costo dei nuovi farmaci!)».

Solo nel 2007 un gruppo oncologi napoletani (all'Istituto dei Tumori e nelle due Facoltà di Medicina di Napoli) è stato in grado, grazie al finanziamento dell'AIFA, di avviare lo studio fattoriale multicentrico che confronta i tre inibitori delle aromatasi tra di loro e nelle due strategie. I risultati arriveranno, anche se forse un po' troppo tardi.

Nel frattempo è stato pubblicato dallo stesso gruppo di ricercatori che fa capo a Francesco Perrone un piccolo studio volto a valutare la salute dell'osso nelle donne affette da carcinoma mammario iniziale e trattate con terapia ormonale (Ann Oncol 2012; 23: 2027-33). Quello che ha stupito i ricercatori è stato scoprire che circa il 50% di donne appartenenti al gruppo che ha assunto il letrozolo presentava livelli di estrogeni circolanti tranquillamente misurabili (quando invece gli inibitori delle aromatasi dovrebbero sopprimerli) e un 20% di queste pazienti addirittura valori al di sopra della soglia del test che garantisce un rischio molto basso di dosaggio falsamente positivo.

Qualche mese prima della pubblicazione di questo studio, un altro gruppo di studiosi viennesi aveva reso noti i risultati di un'analisi secondaria di un trial realizzato in quegli anni, in cui si confrontavano anastrozolo e tamoxifene,

riscontrando che le donne sovrappeso o obese (secondo quanto indicato dal Body Mass Index – BMI) presentavano un maggior rischio di recidiva o morte solo se trattate con anastrozolo e non con tamoxifene (J Clin Oncol 2011; 29: 2653-2659). Il BMI è una misura indiretta del tessuto adiposo e il tessuto adiposo è il luogo dove gli estrogeni vengono prodotti nelle donne con ovaie non funzionanti.

Sulla base di questi risultati, l'ipotesi che secondo Perrone si potrebbe formulare è che anastrozolo potrebbe dare risultati peggiori rispetto a tamoxifene se usato in pazienti in sovrappeso o obese perché in queste pazienti gli inibitori delle aromatasi potrebbero non sopprimere adeguatamente gli estrogeni. In questo caso, l'unico meccanismo di azione ipotizzato per questi farmaci potrebbe non funzionare, la prescrizione potrebbe rivelarsi un placebo o addirittura un danno (a causa della mancata somministrazione di tamoxifene). In base ai risultati dello studio condotto all'Istituto Tumori di Napoli, questo potrebbe accadere a una percentuale di donne compresa tra il 20 e il 50%. «Se fosse vero – sostiene Perrone – che il 35% delle donne in trattamento con un inibitore delle aromatasi assume in realtà un placebo, questo spiegherebbe perfettamente la differenza dell'HR di sopravvivenza tra le due strategie di up-front e switch».

Chi è la vittima di questa seconda storia? Ancora una volta la ricerca mancante: non si sa (e non è chiaro se e quando si saprà) se gli inibitori delle aromatasi funzionano solo in un sottogruppo di pazienti. Chi è il responsabile? In questo caso sia le aziende farmaceutiche sia l'accademia, che è stata complice. Chi ci va di mezzo? Se l'ipotesi di Perrone risultasse corretta, la paziente alla quale si sta somministrando un placebo invece che tamoxifene.

Certo, è singolare che queste nuove ipotesi della letteratura emergano solo 15 anni dopo che si è iniziato a lavorare sugli inibitori delle aromatasi e proprio quando i brevetti di questi farmaci sono ormai scaduti. «Si poteva fare meglio?» si è chiesto provocatoriamente Perrone a conclusione del suo intervento. «Probabilmente sì – è la risposta – e sicuramente in questo anche le agenzie regolatorie hanno giocato un ruolo non sempre trasparente rispetto alla loro missione». ■

## Trasparenza: lezioni di disegno

Dall'intervento di Paolo Bruzzi

SC Epidemiologia Clinica, Dipartimento di Epidemiologia e Prevenzione, Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova



«Gli studi clinici di fase III di nuovi farmaci oncologici sono studi ben fatti sul piano formale. Tuttavia nascondono una serie di ambiguità che di per sé non alterano la correttezza dello studio né la veridicità dei risultati, ma che sono finalizzate a dimostrare una differenza statisticamente significativa a favore del trattamento sperimentale e, comunque, ad amplificarla.» Così Paolo Bruzzi

ha iniziato la sua relazione, che potremmo paragonare ad una perizia anatomopatologica del disegno dei trial clinici randomizzati di ultima generazione sponsorizzati dall'industria in ambito oncologico.

Lo scopo ultimo di questi studi clinici è valutare positivamente gli effetti della terapia sperimentale messa a confronto con la terapia standard per arrivare alla registrazione del nuovo farmaco, preferibilmente nei tempi più brevi possibili. Il disegno degli studi deve soddisfare una serie di criteri al fine di garantire che i risultati differiscano dalla verità solo per effetto del caso (validità interna) e siano replicabili in popolazioni, ambienti e tempi diversi da quelli in cui è stata condotta la sperimentazione clinica (validità esterna). Per quanto concerne la validità interna, i disegni degli trial clinici sponsorizzati dall'industria sono ineccepibili, sono di alta qualità statistica e accettabilità, e non si identificano *bias* nella conduzione. Le anomalie emergono quando si prova a guardare meglio al di là dei criteri valutativi adottati per dimostrare la correttezza e la trasferibilità dei risultati nel mondo reale.

Una prima anomalia, ha spiegato Bruzzi, viene dalla scelta dell'obiettivo primario, che deve dimostrare il beneficio del trattamento. Dimostrare la presenza di un beneficio significa rifiutare l'ipotesi nulla secondo la quale i due interventi sanitari confrontati sono di pari efficacia. Tuttavia, negli studi oncologici di fase III l'ipotesi nulla è alquanto improbabile perché essen-

zialmente si sperimentano farmaci che si presuppone abbiano una minima efficacia clinica già dimostrata negli studi preclinici e in quelli di fase II o in trial di altri farmaci con lo stesso meccanismo. Quindi il problema non è tanto dimostrare se c'è una differenza statisticamente significativa ( $p < 0,005$ ) ma piuttosto valutare se c'è una differenza clinicamente rilevante.

Spesso l'industria adotta degli espedienti per dimostrare una differenza più ampia e nel più breve tempo possibile. Il primo espediente è disegnare trial sovradimensionati rispetto alla necessità di dimostrare la presenza di un beneficio clinicamente rilevante: in questo modo, per calcoli esclusivamente statistici, differenze anche di piccole dimensioni risultano significative.

Un secondo trucco è scegliere l'endpoint più efficiente dal punto di vista statistico. Se lo scopo del trattamento vuole essere migliorare la quantità o la qualità della vita, andrebbe scelto come endpoint primario la sopravvivenza globale, che è l'unico endpoint in grado di



definire realmente l'efficacia del trattamento, oppure il QoL score, che misura la qualità di vita o il numero di anni di vita aggiustati per qualità di vita (Qaly). Spesso invece l'industria adotta endpoint surrogati (anche non validati), quali la sopravvivenza libera da progressione, la sopravvivenza libera dalla malattia, la sopravvivenza libera da recidiva o il tasso di risposta. L'interesse per questi endpoint surrogati è duplice. Il primo è che essi massimizzano le differenze tra due bracci di studio e quindi rendono statisticamente significative le differenze oppure sovradimensionano l'efficacia del trattamento. Il secondo motivo di interesse è che anticipano di molto la risposta, fino a tre, quattro mesi.

Inoltre, l'utilizzo degli endpoint surrogati viene rafforzato dal *cross over progression*. Se infatti ad una analisi intermedia viene osservato precocemente un beneficio del trattamento, per apparenti ragioni umanitarie viene acconsentito il *cross over progression*, cioè il passaggio dei pazienti del braccio di controllo a quelli del trattamento sperimentale. Ma in questo modo non si potrà mai sapere se il trattamento sperimentale ha un effetto sulla sopravvivenza globale perché tutti i pazienti prima o poi hanno assunto il nuovo trattamento.

Infine, un terzo espediente è l'uso intensivo delle analisi *ad interim* che, ad una non appropriata analisi statistica dei risultati basata sulla regressione della mediana, tendono a produrre una sovrastima dell'efficacia del trattamento. L'hazard ratio può essere ingannevole perché non è costante per tutta la durata dello studio: l'effetto positivo del farmaco sperimentale rispetto al controllo può crescere fino a un massimo per poi decrescere fino ad annullarsi. Statisticamente, analisi intermedie tenderanno quindi a sovrastimare l'hazard ratio dell'efficacia del trattamento.

La soluzione? Bruzzi sostiene che la soluzione migliore sia puntare a trial indipendenti e a una più forte capacità di negoziare tra le agenzie regolatorie, la comunità scientifica e le aziende farmaceutiche. Inoltre andrebbero corretti, già in sede di programmazione dello studio, i criteri di analisi alzando il "livello dell'asticella" di efficacia richiesta per l'approvazione di un farmaco oltre la quale si concretizzi un vantaggio concreto, tangibile per il paziente. ■

## La ricerca tra condivisione e protezione della paternità del dato

Dall'intervento di Giuseppe Traversa

Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, ISS, Roma



In tema di condivisione dei dati della ricerca, Giuseppe Traversa ha tenuto a distinguere tra questioni inoppugnabili e indiscutibili, come l'obiettivo della necessità di trasparenza, e questioni su cui invece vale la pena approfondire ancora la discussione, come per esempio il rapporto tra obiettivi e mezzi, in particolare i mezzi specifici attraverso i quali si vogliono perseguire gli obiettivi.

La premessa è lapalissiana: «Maggiore trasparenza è sempre meglio che minore trasparenza». Nella ricerca scientifica i risultati attesi da una maggiore trasparenza dei dati sono: evitare il *bias* di pubblicazione; mettere in evidenza (e correggere) alcuni errori; ridurre i *bias* dei conflitti di interesse; e (in alcuni casi) mettere in evidenza dei falsi o delle condotte scorrette.

L'aspetto essenziale della questione, ha proseguito Traversa – su cui in effetti non dovrebbe più esserci discussione – è "pubblicare tutto", come d'altronde riporta la Dichiarazione di Helsinki laddove sottolinea che ricercatori, autori, sponsor, editori hanno l'obbligo etico di pubblicare e diffondere tutti i dati della ricerca, in modo completo e accurato, e quindi anche di pubblicare i risultati negativi.

Il problema allora si pone sulla modalità di pubblicazione e sull'accesso ai dati. È previsto infatti che i comitati etici e le agenzie regolatorie possano accedere a tutti i dati per ripercorrere lo studio e la ricerca e rianalizzare i dati stessi. Accesso questo, che non crea alcun problema. Così come non crea problema il fatto che le riviste scientifiche chiedano e ottengano l'accesso ai dati e, in presenza di risorse sufficienti, chiedano anche la rianalisi dei dati. Laddove quindi si abbia collaborazione tra *principal investigator*, che ha condotto e completato lo studio, e ricercatore (singoli individui, associazioni, società scientifiche), l'accesso ai dati non è mai problematico, rispettandosi proprio

la natura fondamentale delle attività di ricerca che è una natura appunto collaborativa.

L'accesso ai dati risulta, al contrario, problematico quando è richiesto senza il consenso del ricercatore che ha condotto lo studio, e quindi in assenza di collaborazione.

Molto spesso, l'unico modo per risolvere alcune incertezze o ottenere ulteriori dati è quello di effettuare nuovi studi, non di rianalizzare i dati di un unico database disponibile.

Traversa infine si è chiesto se concentrandosi solo su alcuni aspetti dell'accesso o meno ai dati, non si perda di vista una realtà macroscopica: in Italia, come in altri Paesi europei, non si accede alla gran parte dei dati pubblici. L'esperienza dell'FDA, per esempio, è straordinaria, perché consente di accedere ai dati della segnalazione spontanea, ma in Italia non si accede normalmente né ai dati delle dimissioni ospedaliere, né a quelli del monitoraggio delle prescrizioni. L'Istituto Superiore di Sanità – per esempio – non ha più l'accesso ai dati delle prescrizioni, pur avendo curato per più di dieci anni la pubblicazione dei dati OSMED.

In conclusione, quando si hanno dei dubbi su studi o dati questi vanno sollevati con forza in tutte le sedi preposte, a cominciare dalle riviste scientifiche. Ma chi deve risolvere tali dubbi non sono i singoli, bensì le istituzioni che hanno il compito di verificare, controllare e richiedere nuovi dati se necessari. In ambito di farmaci, sono in particolare le agenzie regolatorie che di fronte ad un qualsiasi dubbio sollevato da parte di ricercatori o riviste scientifiche hanno per prime il dovere di riprendere in mano i dati ed entrare nel merito. Dovere che Traversa attribuisce anche alle riviste scientifiche.

La trasparenza è fondamentale; i ricercatori dovrebbero essere liberi di analizzare e pubblicare; non pubblicare tutti i dati disponibili non è assolutamente etico; la collaborazione è importante e necessaria: l'*open access* ai dati non è un'alternativa alla collaborazione; la rianalisi dei dati senza l'accordo del *principal investigator* dovrebbe essere appannaggio esclusivo delle agenzie regolatorie. ■

## Medici e ricercatori: cosa imparare dal social web?

Dall'intervento di Alberto Tozzi

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma



Le nuove tecnologie possono essere utili per cambiare l'equilibrio delle relazioni che legano tra loro medici e pazienti. Partiamo dalla constatazione che internet ha amplificato moltissimo un aspetto della natura umana che possiamo per comodità definire come "naturale attitudine alla condivisione". Le persone amano condividere esperienze, pensieri, opinioni, sentimenti, e i *social media* basano la loro esistenza e il loro successo su questa attitudine – trasversale ed universale – che accomuna uomini e donne indipendentemente dall'età, dal genere, dal livello sociale, culturale, economico.

La passione per la condivisione unisce naturalmente anche i pazienti, che sui social network si scambiano informazioni e pareri. Attraverso piattaforme studiate ad hoc, i medici possono venire a conoscenza di quanto succede ai pazienti con l'obiettivo di comprenderne meglio problemi, esigenze e aspettative. Ma questo aspetto della questione – che pure potrebbe fare la differenza rispetto alla situazione comunicativa frontale di stampo tradizionale – non è il più interessante.

Quello che è veramente innovativo è che sfruttando la naturale tendenza all'omofilia che caratterizza i pazienti che frequentano i social network, i medici hanno la straordinaria opportunità di poter incidere sui comportamenti collettivi della *community*, utilizzando adeguatamente le informazioni che vengono messe in circolazione e scambiate, amplificando così la portata del proprio messaggio.

Questo approccio di tipo epidemiologico ai *social media*, basato sulla tendenza dei pazienti alla condivisione e all'aggregazione, costituisce a tutti gli effetti una nuova frontiera del rapporto medico-paziente. Stabilisce nuovi criteri di comunicazione e apre nuove strade alla ricerca e alla prevenzione. ■



## L'iceberg dei dati sommersi: quali problemi per i ricercatori e i decisori?

Dall'intervento di Tom Jefferson

Cochrane Respiratory Group - Editor, PLoS Medicine



La prospettiva proposta da Tom Jefferson sul tema della ricerca trasparente è quella di un revisore Cochrane. L'obiettivo è di riflettere sul futuro delle revisioni sistematiche basate su dati di natura regolatoria e sulle possibili implicazioni che questo cambiamento del paradigma della ricerca dell'evidenza comporta.

Perché è necessario questo cambiamento di paradigma? Perché fare una ricerca più o meno accurata ed esaustiva, partendo solo dai dati pubblicati, porterebbe sempre agli stessi risultati, tanta è la pervasività dei messaggi commerciali. L'aspetto fondamentale da considerare è quello del *reporting bias* (di cui il forse più noto *publication bias* costituisce solo un aspetto): quello che i revisori "vedono" è solo una piccola parte rispetto a quello che "non vedono". Quello che non vedono sono le migliaia di pagine che compongono il Clinical Study Report (CSR), del quale fanno parte anche le cartelle cliniche, i memorandum, la corrispondenza, i documenti organizzativi e, soprattutto, i dati individuali di tutti i pazienti arruolati nello studio (IPD): informazioni preziosissime alle quali hanno accesso solo i regolatori e, in certi casi, solo i ricercatori delle aziende farmaceutiche. Queste migliaia di pagine di informazioni devono necessariamente essere sottoposte a un grande lavoro di compressione per poter essere pubblicate nelle 8-16 pagine di un articolo di una rivista scientifica: evitare il bias è quindi molto difficile soprattutto quando le decisioni su cosa pubblicare o no sono invisibili.

Che livello di dettaglio si perde senza accesso al CSR? Per rispondere con un esempio pratico, Jefferson si rifà al trial di fase 4 con Tamiflu eseguito su volontari, che ha un CSR di 8545 pagine e una pubblicazione — avvenuta 10 anni dopo la conclusione del trial — di 7 pagine sul *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. Alle

pagine 422 e 423 del CSR si trovano i certificati di analisi che riportano tutte le caratteristiche delle capsule che contengono il principio attivo e il placebo utilizzate nel trial. Cosa si scopre? Che quelle capsule, considerate nella pubblicazione completamente uguali e confrontabili, in realtà non lo erano perché le capsule del placebo avevano un colore diverso rispetto a quelle del principio attivo. La possibilità di accedere al CSR ha quindi permesso di scoprire che la pubblicazione di quel trial presentava delle informazioni che non corrispondevano al CSR e che, all'interno dello stesso CSR, c'era una descrizione inaccurata del placebo e non coerente con i certificati di analisi.

Cosa comporta fare le revisioni Cochrane utilizzando solo il materiale regolatorio? Sicuramente uno sforzo enorme da parte dei ricercatori Cochrane. Solo per ricostruire il programma di trial del Tamiflu e del Relenza un solo ricercatore (ma non è pensabile utilizzare un solo ricercatore perché il margine di errore sarebbe troppo alto) impiegherebbe 6 mesi. Da questi sforzi è nato però l'aggiornamento di una revisione Cochrane sugli inibitori della neuramini-dasi iniziata nel 1998, anno di pubblicazione del primo protocollo, che è la prima revisione Cochrane esclusivamente basata su informazioni regolatorie. A breve ne sarà pubblicata anche la versione integrale, basata su 77 trial o studi sul Tamiflu e 30 studi sul Relenza, che manderà definitivamente in pensione la revisione Cochrane sugli inibitori della neuramini-dasi pubblicata nel 2006, da considerarsi ormai inaffidabile perché aveva incluso una metanalisi con 10 trial, di cui ben 8 non pubblicati.

La strada appena intrapresa avrà sicuramente un forte impatto sulla Cochrane Library, dove potremmo avere una eterogeneità di metodi e di basi di evidenza da una revisione all'altra, ma il vantaggio di queste nuove revisioni è di offrire un prodotto più affidabile ed etico, grazie al maggiore livello di dettaglio garantito dalla possibilità di accedere ai dati del CSR, che consente anche di scoprire che forse uno studio in doppio cieco era in realtà solo cieco o non era cieco affatto (come ha dimostrato il caso Tamiflu).

Grazie alla revisione degli studi clinici sulla base dei dati completi, l'assistenza al malato non potrà quindi che migliorare. ■



## Lo studio controllato randomizzato come atto di authorship

Dall'intervento di David Healy

Professor of Psychological Medicine, Cardiff University School of Medicine



L'intervento dello psichiatra e psicofarmacologo inglese David Healy è stato probabilmente quello che ha maggiormente fatto discutere. Nella sua relazione ha illustrato come gli studi controllati randomizzati (RCT) siano stati trasformati, da gold standard della ricerca clinica, in uno strumento utile a nascondere i fatti e a mostrare solo quello che alle aziende sponsor conviene far credere ai medici, ai pazienti e agli enti regolatori.

Ecco un sunto delle provocatorie affermazioni di Healy:

- tutti gli RCT sono dannosi e solo alcuni possono anche produrre dei benefici;
- gli RCT contribuiscono ad alimentare la non-conoscenza sull'efficacia delle medicine e soprattutto sulla loro sicurezza d'uso;
- gli RCT sponsorizzati dalle aziende promuovono farmaci peggiori (Healy utilizza il termine *weak*, a indicare la maggiore 'debolezza' dei nuovi farmaci rispetto a quelli comunemente utilizzati);
- gli RCT sono lo strumento più idoneo per nascondere gli eventi avversi;
- la valutazione della significatività statistica dei risultati degli studi è un aspetto talmente delicato da dover essere considerata una questione di salute pubblica;
- le linee guida per il trattamento delle malattie sono un danno per l'assistenza sanitaria e per l'innovazione delle strategie di cura.

Per continuare ad approfondire gli spunti offerti dalla relazione di Healy si può visitare il suo sito <http://davidhealy.org/>. Sul suo blog, a proposito degli studi controllati randomizzati, Healy ha scritto: «Gli RCT possono essere molto utili per smentire chi afferma che un farmaco funziona. [...] Ma gli RCT possono anche essere inutili: in molte condizioni non producono ri-

sultati significativi. Per esempio, quando problemi in apparenza simili possono essere provocati sia dalla malattia sia dal farmaco, come la suicidalità durante il trattamento con antidepressivi: in questo caso, gli RCT possono dimostrare, in modo perverso, che i farmaci, che chiaramente causano un problema, apparentemente non lo provocano. Nell'ambito della salute mentale è discutibile (opinabile) che gli RCT possano dimostrare che ci sia qualcosa che 'funzioni'».

In un post del settembre 2012, Healy sostiene che se lo scopo dei trial fosse stato davvero solo la valutazione dei medicinali in vista della loro approvazione, i farmaci inutili non sarebbero stati immessi sul mercato e ciò avrebbe contribuito alla sicurezza dei pazienti; se così fosse stato, gli RCT non sarebbero diventati uno strumento per vendere farmaci, nascondere effetti collaterali e condizionare la pratica clinica. Il panorama attuale è diverso: anche quando la maggior parte dei trial non riesce a dimostrare che un farmaco produce dei benefici, basta che pochi studi suggeriscano alcuni esiti positivi che il trattamento viene immesso nel mercato. Per favorire questi *outcome* si ricorre a strategie ormai abbastanza note: quando si conducono studi con moltissimi partecipanti, è probabile che si riesca a dimostrare qualche beneficio, anche se irrilevante; gli RCT sono condotti principalmente dalle aziende farmaceutiche con l'intenzione di produrre conoscenze al servizio di obiettivi specifici; se nel corso dello studio emergono conoscenze poco convenienti è molto probabile che siano ignorate.

David Healy ha anche creato un sito «per pazienti, medici e farmacisti dove fare ricerca e riportare gli effetti collaterali dei farmaci» (<https://www.rxisk.org/>).

La posizione di Healy, certamente radicale, non è troppo distante da quella di chi, come Des Spence, in un recente intervento sul *BMJ* (*BMJ* 2014; 348 doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g22>), ha dichiarato 'infranta' la medicina basata sulle prove dall'aver l'industria farmaceutica ormai corrotto i suoi strumenti elettivi: Healy riconosce che gli RCT potrebbero essere un ottimo metodo, così come afferma l'EBM: nella pratica, tuttavia, sono diventati lo strumento ideale per nascondere gli eventi avversi e non per dimostrare l'efficacia dei farmaci. ■

## Restoring Invisible and Abandoned Trials (RIAT)

Dall'intervento di Peter Doshi  
Associate editor, *BMJ*



Peter Doshi, da poco associate editor al *BMJ*, con l'incarico di seguire il giornalismo di inchiesta, ha presentato alla Riunione Annuale 2013 dell'Associazione Alessando Liberati, Network italiano Cochrane) l'iniziativa RIAT (Restoring Invisible and Abandoned Trials). RIAT (Restoring Invisible and Abandoned Trials) è un'iniziativa che è anche l'ultima tappa di un percorso iniziato almeno dal 1990 con l'articolo di Iain Chalmers sul *JAMA* (*JAMA* 1990; 263: 1405-8). La consapevolezza della necessità che i risultati di tutti i trial clinici siano accessibili a tutti è finalmente uscita dai recinti della discussione accademica per arrivare, per esempio, sulle colonne del *New York Times* con l'articolo "Breaking the seal of drug research" (<http://www.nytimes.com/2013/06/30/business/breaking-the-seal-on-drug-research.html?ref=rocheholdingag&r=2&>). Essenzialmente la richiesta di dati, ha spiegato Doshi, risponde a due problemi fondamentali: la mancanza dei dati stessi, dunque invisibilità; la presentazione distorta dei trial, sulla base dei soli dati pubblicati. Doshi ha invitato il pubblico a soffermarsi sulle dichiarazioni e domande indirizzate alla comunità scientifica dalla direttrice del *BMJ*, Fiona Godlee:

- perché i dati degli studi clinici non sono normalmente disponibili per analisi indipendenti dopo che un ente regolatorio ha preso una decisione?
- come è stato possibile consentire alle aziende farmaceutiche di valutare i propri prodotti e tenere segrete grandi e sconosciute quantità di dati perfino agli enti regolatori?
- è necessario incoraggiare in futuro la pubblicazione non distorta dei risultati dei trial clinici, trattando le distorsioni deliberate nel riportare i dati come una forma di frode scientifica;
- i dati individuali dei pazienti di tutti gli studi sui farmaci dovrebbero essere facilmente accessibili per una verifica scientifica.



L'iniziativa RIAT si articola in due fasi.

1. Nella prima, si individua uno studio 'invisibile' o 'distorto', si ottiene un report dalle agenzie regolatorie, si scrive all'azienda sponsor e si chiede di rendere trasparenti i dati o di eliminare le distorsioni, chiedendo di rispondere entro 30 giorni. Se l'azienda risponde di sì, ha un anno di tempo.
2. Se non si ottiene risposta, parte la seconda fase: inizia la caccia ai dati, per portarli alla luce e pubblicarli su una rivista "RIAT friendly" secondo le indicazioni riportate nell'articolo "Restoring invisible and abandoned trials: a call for people to publish the findings".

«Con i dati», ha detto Doshi, «possiamo correggere quanto è stato pubblicato. Io, voi, tutti, possiamo diventare autori che ripristinano la correttezza dell'informazione. Un tale autore può dire "abbiamo i dati completi di questo studio". Se chi lo ha riportato non lo corregge o non lo ritira, lo faremo noi. Non è stato pubblicato? Lo faremo noi!». Le riviste scientifiche continueranno ad avere un ruolo centrale nella divulgazione dei risultati degli studi clinici, perché hanno le competenze e perché ci sarà sempre bisogno di una sintesi che il medico possa consultare. Grazie all'iniziativa RIAT e grazie alla revisione degli studi clinici sulla base dei dati completi, avremo anche una EBM migliore: il suo fondamento infatti sono le evidenze, che ora sono in parte condizionate dalla presentazione distorta dei dati. Si tratta di una impresa che potrebbe essere determinante per dare una nuova credibilità alla ricerca scientifica. ■

## Revisioni sponsorizzate e accessibilità dei dati: la nuova strategia Cochrane

Dal contributo di David Tovey

Editor in Chief, The Cochrane Library



Nel 2003 il *British Medical Journal*, con un articolo di Ray Moynihan (BMJ 2003; 327: 924), ha definito la prima *policy* sui finanziamenti delle ricerche a fini commerciali, che in sostanza è quella tuttora di riferimento.

La Cochrane Collaboration ha elaborato una nuova *policy* sulle sponsorship commerciali, rivolta ad autori e revisori, ufficialmente in vigore da gennaio 2014.

In particolare la Cochrane, che da sempre collabora con gli utenti, si impegna a mettere a disposizione il registro completo dei protocolli di revisione, a partire dalla fase di registrazione del titolo sino alla pubblicazione della review. Viene dunque istituito un database di report dettagliati delle ricerche, in cui siano esplicitati gli eventuali contributi degli autori.

Come rintracciare i bias nelle pubblicazioni? Senz'altro richiedendo i protocolli dei trial ed esaminando a fondo i registri, quindi verificando la riproducibilità dei dati. Anche una *peer review* completamente *open* è senz'altro garanzia di trasparenza: risposte e commenti rivestono un ruolo di rilievo e devono pertanto essere pubblicati.

E dal punto di vista degli utenti della Cochrane? Tovey ha ribadito l'importanza di fornire loro un'informazione accessibile, comprensibile e affidabile. A partire da febbraio 2014 le pubblicazioni della Cochrane saranno completamente *open access*, secondo il modello 'green' oppure 'gold' (o *author's pay*).

Chi deve decidere della propria salute deve poter accedere facilmente ai risultati delle ricerche, come ha sempre sostenuto Alessandro Liberati. Questo è l'intento dei 'Plain Language Summaries', che consentiranno di effettuare ricerche secondo modelli flessibili, adatti all'esigenza del singolo e in più lingue. I *Cochrane Summaries* sono stati elaborati negli ultimi due anni secondo un registro e un linguaggio semplici, con l'approccio GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org/>) per la valutazione qualitativa delle evidenze e prevedendo l'utilizzo di intestazioni sintetiche che evidenziano il contenuto in maniera chiara, senza ambiguità né omissioni.

Ci troviamo dinanzi a due grandi sfide: quella della campagna AllTrials (<http://www.alltrials.net/>) per la completa trasparenza dei dati delle ricerche, e quella per l'individuazione di un modello di review più appropriato ed efficace. Per far fronte alla prima è necessario acquisire ancora conoscenze ed esperienze; per la seconda probabilmente è opportuno considerare un ventaglio di tipologie di review (veloce, convenzionale, IPD) che adattino il processo editoriale (che in media dura 3 anni) al singolo contesto. Le revisioni sistematiche si sono arricchite in complessità e nuove domande, e costituiscono un terreno molto competitivo.

La Cochrane Collaboration intende realizzare due importanti obiettivi entro il 2020: produrre evidenze e renderle pienamente accessibili. E intende farlo attraverso un processo attivo di definizione delle priorità, coinvolgendo cioè direttamente le persone e indagandone bisogni e perplessità. La strategia è rispondere al meglio alle necessità degli utenti e a quelle degli sponsor, con revisioni tempestive e aggiornate, di qualità, scritte con un linguaggio di facile comprensione e presentate (o tradotte) in più lingue, garantendo la diffusione, la trasparenza e l'accessibilità dell'informazione. Con l'auspicio che le aziende, in futuro, si facciano promotrici di studi clinici sull'efficacia piuttosto che sugli effetti delle terapie. ■

La Cochrane Collaboration intende realizzare due importanti obiettivi entro il 2020: produrre evidenze e renderle pienamente accessibili. E intende farlo attraverso un processo attivo di definizione delle priorità, coinvolgendo cioè direttamente le persone e indagandone bisogni e perplessità. La strategia è rispondere al meglio alle necessità degli utenti e a quelle degli sponsor, con revisioni tempestive e aggiornate, di qualità, scritte con un linguaggio di facile comprensione e presentate (o tradotte) in più lingue, garantendo la diffusione, la trasparenza e l'accessibilità dell'informazione. Con l'auspicio che le aziende, in futuro, si facciano promotrici di studi clinici sull'efficacia piuttosto che sugli effetti delle terapie. ■

The screenshot shows the Cochrane Collaboration website. The main headline is "Cochrane signs up to AllTrials initiative to campaign for registration and reporting of all clinical trials". The article text discusses the importance of transparency in clinical trials and the role of the Cochrane Collaboration in this effort. It mentions that the AllTrials initiative was launched in January 2013 and aims to ensure that all clinical trials are registered and reported, making their results available to the public. The article also notes that the Cochrane Collaboration has been working to give clinicians, researchers, and patients the best possible evidence-based information to help them make informed decisions, and that it is a scandal that we still do not have access to all trial data so that we can be confident in our conclusions. By taking this step, we hope to emphasize to Cochrane contributors worldwide that, through working together to maximize the impact of our collective voices, we can achieve as much in this area as in our work to produce Cochrane Reviews.