

✘ Cristiano Alicino

È fondamentale che l'accesso ai dati delle sperimentazioni cliniche non si limiti ai nuovi farmaci, ma deve essere garantita la trasparenza dei dati grezzi di tutte le sperimentazioni cliniche condotte in modo che la comunità scientifica possa effettuare una valutazione rigorosa ed indipendente dell'efficacia e della sicurezza dei farmaci in uso.

La pubblicazione [1], avvenuta alcune settimane fa a cura dei ricercatori della *Cochrane collaboration*(a), della nuova e aggiornata meta-analisi sugli inibitori della neuro-aminidasi Oseltamivir e Zanamivir, utilizzati per il trattamento e la prevenzione dell'influenza, rappresenta una tappa fondamentale nella lunga battaglia sulla trasparenza di tutti i dati clinici raccolti nelle fasi di sperimentazione dei farmaci.

In particolare, come è già stato raccontato attraverso questo [sito](#) [2], la pubblicazione dei dati grezzi delle ricerche condotte su **Oseltamivir (nome commerciale Tamiflu, Roche), un farmaco per il quale mondo intero ha speso negli scorsi anni alcuni miliardi di dollari**, è l'epilogo di un braccio di ferro, iniziato nel 2009, fra i ricercatori della *Cochrane collaboration* e il *British Medical Journal* (BMJ), da un parte, e Roche e l'Agenzie Europee del Farmaco (European Medicine Agency o EMA) sul versante opposto.

A distanza di quattro anni e mezzo la battaglia comincia a portare i primi risultati e la meta-analisi, pubblicata con ampio risalto anche sulle pagine del BMJ attraverso due differenti articoli[3,4], rappresenta probabilmente la revisione sistematica più trasparente della storia della letteratura scientifica, fornendo un'analisi quanto mai completa sull'efficacia e la sicurezza di un farmaco[5]. La revisione si basa, infatti, su tutti i dati grezzi ottenuti nelle ricerche sponsorizzate dalle industrie produttrici dei due farmaci e, differentemente da quanto fatto in passato, non sui risultati diffusi attraverso gli articoli pubblicati nelle riviste scientifiche.

Questo livello di analisi ha comportato una mole di lavoro straordinaria. Pochissime revisioni sistematiche basano le loro conclusioni sulle relazioni complete degli studi clinici. Queste relazioni sono, infatti, pensate per fornire alle autorità regolatorie un resoconto dettagliato sulle sperimentazioni cliniche e, a differenza di un articolo scientifico lungo poche pagine, possono contenere centinaia o, talvolta, migliaia di pagine[5].

I risultati forniti dalle relazioni complete degli studi clinici condotti su Tamiflu forniscono un quadro molto meno positivo di quello descritto in passato per

convincere gli enti regolatori, i decisori politici, i clinici e la comunità sull'importanza di questa classe di farmaci[5]. La meta-analisi non riporta dati convincenti a supporto dell'affermazione che Tamiflu riduca il rischio di complicanze dell'influenza, come polmonite o ospedalizzazioni, o che sia in grado di ridurre la trasmissione, affermazioni invece utilizzate per giustificare il gigantesco accumulo internazionale di scorte di questo farmaco. Inoltre, evidenzia un maggior rischio di effetti collaterali quali nausea, vomito, cefalea e sindromi renali e psichiatriche rispetto ai gruppi di controllo che avevano ricevuto un placebo[1,3]. In definitiva, ciò che emerge dalla pagine della meta-analisi è che i benefici del farmaco siano stati artificiosamente "gonfiati" mentre i rischi siano stati minimizzati in modo da presentare il farmaco migliore di come realmente era. D'altro canto, Edwin Land, scienziato e inventore della Polaroid definiva "il marketing" come "ciò che si fa quando il proprio prodotto non è buono"

Tuttavia tutta la vicenda legata a Tamiflu, di cui la pubblicazione della meta-analisi di Jefferson e colleghi rappresenta solo l'epilogo, ha dimostrato con maggiore chiarezza che mai come l'intero ecosistema di ricerca, valutazione e regolazione dei farmaci sia completamente guasto ed incapace di fornire a pazienti, clinici e decisori politici informazioni indipendenti, tempestive e affidabili[5].

Nella vicenda del Tamiflu si sono, infatti, mescolati tutti gli ingredienti di un fallimento che si realizza a tutti i livelli del sistema[6], dalla definizione degli obiettivi e delle metodologie della ricerca sino alla raccomandazione da parte degli esperti dell'Organizzazione Mondiale della Sanità di accumulare scorte del farmaco per svariati miliardi di dollari. **In particolare nessuna delle ricerche è stata condotta con fondi indipendenti; tutte le sperimentazioni confrontavano Oseltamivir con un placebo anziché contro i farmaci normalmente utilizzati per alleviare i sintomi di influenza;** obiettivi fondamentali per la ricerca, quali la prevenzione della polmonite, erano scarsamente definiti introducendo così importanti distorsioni nei risultati; gli studi pubblicati erano stati in alcuni casi scritti da *ghost writer*(b); dalle relazioni complete degli studi clinici era, in alcuni casi, impossibile stabilire chi avesse condotto le ricerche, ponendo grossi dubbi sulla responsabilità e indipendenza degli accademici; negli studi pubblicati veniva presentata solo una parte "sapientemente" selezionata dei risultati completi degli studi clinici e, a loro volta, gli studi pubblicati rappresentavano solo una parte delle sperimentazioni condotte; le decisioni sulla commercializzazione e il rimborso dei farmaci sono state largamente divergenti fra le diverse agenzie regolatorie, a testimonianza del differente rigore utilizzato per le valutazioni delle prove fornite dall'industria produttrice e probabilmente anche dei differenti dati richiesti da parte delle agenzie[5].

Queste conclusioni dovrebbero portare ad un serio esame di coscienza da parte di enti

regolatori e decisori politici. Ma, ad oggi, **gli enti regolatori hanno preferito giustificarsi dichiarando di aver agito sotto una forte pressione politica per trovare una soluzione alla minaccia di una pandemia. Mentre, l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha più candidamente ammesso di essere stata influenzata da esperti pagati dall'industria del farmaco**[5].

L'importanza del caso di Oseltamivir come campanello di allarme sulla trasparenza dei dati clinici è stato ulteriormente evidenziato dalle conclusioni dell'UK's Public Accounts Committee che, nella sua relazione conclusiva in merito all'inchiesta sull'acquisto, nel solo Regno Unito, di scorte di Tamiflu per quasi 500 milioni di sterline, dichiarava: **"l'acquisto di ingenti scorte di Oseltamivir si è basato su opinioni piuttosto che su prove della sua efficacia durante pandemie influenzali"**[5]. La Commissione ha, quindi, richiamato il governo britannico ad assicurare che i dati di tutti gli studi clinici di tutti i farmaci attualmente in uso siano resi disponibili per una valutazione indipendente.

Tuttavia appare lecito domandarsi il perché nessuno abbia richiesto un approfondimento dell'analisi sul farmaco, paragonabile a quello attuato dai ricercatori della Cochrane, prima di spendere oltre **20 miliardi di dollari di fondi pubblici** in una molecola dai benefici almeno discutibili e sottrarre quelle risorse ad investimenti di maggiore utilità per la collettività

La vicenda sembra, comunque, destinata a lasciare in eredità un cambiamento di rotta rispetto al passato.

Innanzitutto, attraverso il minuzioso esame dei dati contenuti nelle lunghissime relazioni degli studi clinici redatte dall'azienda finanziatrice delle ricerche, gli autori della meta-analisi hanno probabilmente fissato un nuovo standard di analisi per i revisori e i decisori politici[5]. Accedere e, successivamente, ordinare e revisionare la mole di informazioni contenute nelle relazioni complete è un lavoro estremamente impegnativo, e questo è il motivo per cui probabilmente viene effettuato così raramente. Tuttavia, gli autori della Cochrane, insistendo per visionare e analizzare i dati grezzi delle sperimentazioni e non la sintesi fornita attraverso la letteratura internazionale, hanno dimostrato con chiarezza che questa mole di lavoro non solo può, ma deve essere realizzata.

Inoltre, in questi quattro anni e mezzo di braccio di ferro, altri importanti eventi hanno contribuito a dare slancio alla battaglia per la trasparenza di tutti i dati clinici. L'Agenzia Europea del Farmaco ha dichiarato che renderà tutte le informazioni in suo possesso disponibili a partire dal 2014. Alcune importanti industrie farmaceutiche, fra cui GSK e Roche, hanno annunciato nuove politiche di accesso ai dati delle loro ricerche. Il BMJ ha

stabilito che la condivisione dei dati grezzi da parte dei ricercatori rappresenti una condizione essenziale per il processo di pubblicazione delle sperimentazioni cliniche relative a farmaci e dispositivi medici.

In seguito alla pubblicazione, nel 2011, del libro *“Bad Pharma. How Drug Companies Mislead Doctors and Harm Patients”* (in italiano *“Effetti Collaterali. Come le case farmaceutiche ingannano medici e pazienti”*) scritto dal medico e divulgatore britannico Ben Goldacre, è stata lanciata la campagna [Alltrials](#) che richiede che tutti gli studi clinici vengano registrati su appositi registri e i risultati resi pubblici entro breve tempo dal termine della sperimentazione. Numerose agenzie stanno rendendo la registrazione dei trial clinici un pre-requisito etico per l’approvazione delle sperimentazioni. Nelle scorse settimane, **l’Unione Europea ha approvato una nuova regolamentazione che obbligherà alla registrazione di tutti i trial clinici, la pubblicazione di tutti i risultati, e la disponibilità delle relazioni complete delle sperimentazioni cliniche.**

Tuttavia questi indubbi successi sono limitati ai dati che riguardano i nuovi farmaci, mentre l’accesso ai dati relativi ai farmaci già in uso rimarrà largamente a discrezione delle industrie produttrici o alla volontà dei singoli di richiederli alle agenzie regolatorie.

Eppure, come è stato ampiamente dimostrato in questi anni, abbiamo assistito ad un sistematico occultamento di parte dei dati relativi a numerosi farmaci normalmente in uso nella pratica clinica(c). E ad essere occultati sono stati i risultati considerati insoddisfacenti da parte delle aziende che di volta in volta finanziavano le ricerche. Per riprendere quanto scritto da Ben Goldacre *“Tutti questi dati mancanti non rappresentano un problema accademico astratto: nel mondo reale della medicina, i dati pubblicati vengono usati per prendere decisioni sui trattamenti”*[7]. Se fino ad ora buona parte dei dati è rimasta nascosta, molte delle nostre decisioni terapeutiche sono state prese sulla base di dati parziali e distorti esponendo persone reali a danni non necessari ed evitabili. Oltre che comportare, come nel caso di Tamiflu, uno spreco di risorse che ha contribuito a privare i pazienti di altre cure con maggiori benefici.

Per queste ragioni, è fondamentale che l’accesso ai dati delle sperimentazioni cliniche non si limiti ai nuovi farmaci, ma deve essere garantita la trasparenza dei dati grezzi di tutte le sperimentazioni cliniche condotte in modo che la comunità scientifica possa effettuare una valutazione rigorosa ed indipendente dell’efficacia e della sicurezza dei farmaci in uso.

Cristiano Alicino, Medico in formazione specialistica in Igiene e Medicina Preventiva,
Associazione altro Verso

Bibliografia

1. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ, Spencer EA, Onakpoya I, Mahtani KR, Nunan D, Howick J, Heneghan CJ. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2014;4:CD008965.
2. Alicino C. [La trasparenza nelle sperimentazioni cliniche: il caso Tamiflu](#). Saluteinternazionale.info, 12.12.2012.
3. Jefferson T, Jones M, Doshi P, Spencer EA, Onakpoya I, Heneghan CJ. Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. BMJ 2014;348:g2545.
4. Heneghan CJ, Onakpoya I, Thompson M, Spencer EA, Jones M, Jefferson T. Zanamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. BMJ 2014;348:g2547.
5. Loder E, Tovey D, Godlee F. The Tamiflu trials. BMJ 2014;348:g2630.
6. Jefferson T, Doshi P. Multisystem failure: the story of anti-influenza drugs. BMJ 2014;348:g2263.
7. Ben Goldacre. Effetti Collaterali. Come le case farmaceutiche ingannano medici e pazienti. Mondadori 2013.

Note

- a) La Cochrane Collaboration è un'iniziativa internazionale no-profit nata con lo scopo di raccogliere, valutare criticamente e diffondere le informazioni relative all'efficacia e alla sicurezza degli interventi sanitari.
- b) Un *ghostwriter* (letteralmente *scrittore fantasma*), in italiano scrittore ombra, è un autore professionista, pagato per scrivere pubblicazioni scientifiche ufficialmente attribuite ad un'altra persona.
- c) Per una trattazione esaustiva in merito ai dati occultati, si consiglia la lettura del capitolo "Dati mancanti" del libro di Ben Goldacre "Effetti Collaterali. Come le case farmaceutiche ingannano medici e pazienti", Mondadori 2013.