

DALLA LETTERATURA

Questa rubrica è di solito dedicata al riassunto di recenti articoli riguardanti i temi principalmente discussi nello stesso numero del BIF.

In questo caso si è voluta cogliere l'occasione di un numero del *British Medical Journal* (BMJ 2003; 326), quasi interamente dedicato al problema dell'informazione medico-scientifica, soprattutto in relazione ai farmaci.

Di seguito si riporta, infatti, una selezione degli articoli che la redazione ha ritenuto più interessanti, per alcuni dei quali viene fornita solo una sintesi. Si è inoltre ritenuto utile integrare gli articoli tratti dal BMJ con dei commenti che riportano alcuni punti di vista dell'editoria scientifica italiana.

► **L'informazione proveniente dalle aziende farmaceutiche e gli opinion leaders.**

Il doppio standard informativo - diverso per le riviste biomediche e per i medici - dovrebbe essere superato.

LIBERATI A, MAGRINI N. INFORMATION FROM DRUG COMPANIES AND OPINION LEADERS. BMJ 2003; 326:1156-7.

I farmaci possono offrire enormi vantaggi in termini di salute se le scelte terapeutiche vengono fatte in modo appropriato, e in questo senso la disponibilità di un'informazione valida è una condizione necessaria. L'asimmetria dell'informazione disponibile per operatori e pazienti-cittadini è una barriera fondamentale per scelte razionali e informate. L'informazione di buona qualità è tuttavia un prodotto a disponibilità limitata anche per i professionisti sanitari, e l'uso di un diverso standard qualitativo nella sua diffusione rappresenta una delle cause principali di fallimento della catena terapeutica, intesa come: sviluppo/registrazione ed eventuali provvedimenti regolatori/commercializzazione/distribuzione/prescrizione/dispensazione/uso del farmaco¹.

Gli investimenti dei sistemi sanitari nella produzione di informazione indipendente sono modesti e di

conseguenza le aziende farmaceutiche – che finanziano gran parte della ricerca – diventano gli attori principali nella divulgazione dell'informazione ai professionisti sanitari e al pubblico. Le aziende farmaceutiche e i ricercatori che agiscono come *opinion leaders* si comportano in modo corretto e coerente, oppure adottano un doppio standard quando scrivono su riviste scientifiche autorevoli (*peer reviewed*) rispetto a quando si rivolgono ai clinici? Questa forma di asimmetria informativa è ben nota². Di seguito, discuteremo due recenti esempi che illustrano in modo evidente i pericoli di questo doppio standard informativo: un documento della Federazione Europea delle Aziende Farmaceutiche (EFPIA)³ e il dibattito successivo alla pubblicazione dello studio ALLHAT, che rappresenta una pietra miliare fra i trial sul trattamento per l'ipertensione arteriosa⁴⁻⁸.

Il documento EFPIA

Il documento identifica 20 malattie e condizioni patologiche, tra cui demenza, asma, epatite C, artrite reumatoide, osteoporosi e alcuni tumori, per le quali “non vengono raggiunti benefici potenzialmente raggiungibili”³. Secondo il documento ciò accade perché ai pazienti viene negato l'accesso a

importanti terapie, a causa di una diagnosi imprecisa, di scarsa conoscenza da parte dei pazienti dei farmaci efficaci e di un rigido contenimento della spesa da parte dei sistemi sanitari.

Vale la pena leggere questo documento per il modo in cui è stato scritto, trascurando principi fondamentali della sintesi dell'informazione scientifica. Nello spazio di 98 pagine e 184 voci bibliografiche i lettori vengono messi in guardia contro un presunto sotto-utilizzo di farmaci efficaci. Nessuna delle malattie presentate viene discussa in riferimento ai risultati di revisioni sistematiche disponibili. Semplificemente consultando *Clinical Evidence* e la *Cochrane Library* si trovano da 5 a 15 revisioni sistematiche per ognuna delle patologie esaminate^{9,10}. Per ognuna di esse il documento cita solo alcuni degli studi positivi, mentre quelli con risultati negativi vengono ignorati. Questa selettività non è limitata agli studi di efficacia, ma viene applicata anche a quelli di appropriatezza. Non viene citato alcuno studio sul sovra-utilizzo degli interventi sanitari – la dimensione della qualità di cura maggiormente affrontata in letteratura – mentre sono menzionate solamente le ricerche sul sotto-utilizzo. Nella sezione sulla malattia di Alzheimer, ad esempio, il documento EFPIA sostiene che i pazienti trattati con farmaci anticolinesterasici di

seconda generazione godono di una migliore qualità di vita, con conseguenti ricadute positive sui costi sociali della malattia. Solamente una referenza (in tedesco) viene citata a supporto di questa affermazione. Le revisioni sistematiche, al contrario, non supportano questa affermazione sulla base degli studi disponibili, a causa di follow-up inadeguati, end-point di discutibile rilevanza clinica e scarsità di dati sulla qualità di vita, concludendo che l'importanza pratica dei cambiamenti osservati sui pazienti e su chi li assiste non è chiara¹⁰.

Lo studio ALLHAT

Il secondo esempio riguarda il diverso approccio seguito dalle aziende farmaceutiche e da alcuni *opinion leaders* nell'affrontare i risultati dello studio ALLHAT: discussi scientificamente su riviste *peer-reviewed*^{5,6} e invece rifiutati su riviste nazionali indirizzate a prescrittori e cardiologi^{7,8}. Questo doppio standard fa parte di una strategia predefinita mirata a mettere in dubbio i risultati non graditi¹¹. Lo studio ALLHAT ha ricevuto risposte immediate sul *Journal of Hypertension*, la cui direzione ha chiesto a specialisti ipertensivologi di discuterne punti di forza e debolezze metodologiche⁵. I commentatori invitati ne hanno sostanzialmente elogiato i punti di forza, identificando punti deboli solamente marginali¹¹⁻¹⁴. Al contrario, sulla rivista della Società Italiana dell'Iperensione (*Iperensione & Prevenzione Cardiovascolare*)⁷ e su una rivista medica mensile (*Sole 24 Ore Sanità*)⁸, sono apparse nuove critiche a tutto campo dirette al disegno, all'analisi e all'interpretazione dei risultati dell'ALLHAT. L'editoriale italiano sostiene che gli inconvenienti dell'ALLHAT dipendono da

una scarsa esperienza nel campo della ricerca da parte di molti dei centri partecipanti, dalla breve durata dello studio, dalla mancanza di un periodo di *washout* prima della randomizzazione e dalle peculiari associazioni farmacologiche aggiunte ai trattamenti sperimentali. L'editoriale suggerisce inoltre che i ricercatori dell'ALLHAT abbiano conflitti di interesse, dal momento che le istituzioni pubbliche che hanno finanziato lo studio (i *National Institutes for Health* americani) hanno come obiettivo prioritario il contenimento dei costi dell'assistenza sanitaria⁷.

Nell'altro articolo vengono indicati come difetti principali dell'ALLHAT l'inefficacia della monoterapia (quando da sola ha in realtà permesso un buon controllo pressorio nel 55% dei pazienti); la necessità di aggiungere un secondo farmaco che potrebbe aver favorito il clortalidone; il fatto che il 90% della popolazione in studio veniva già trattata con farmaci antipertensivi (ma non succede forse questo in tutti gli studi sull'ipertensione?); che lo scompenso cardiaco non era un esito pre-specificato (in realtà lo era, e anche totalmente validato); infine che il follow-up era stato troppo breve per mostrare differenze importanti durante una terapia a lungo termine (il follow-up dell'ALLHAT è uno dei più lunghi stando nel campo dell'ipertensione). L'articolo si conclude dicendo che i risultati dell'ALLHAT non possono essere applicati alla pratica clinica italiana o europea a causa della bassa percentuale di pazienti neri, coloro che ricavano il massimo beneficio da un trattamento con diuretico tiazidico⁸. È interessante notare come nella pubblicazione principale dello studio ALLHAT un'analisi per i vari sottogruppi abbia mostrato che i risultati non cambiavano in relazione alla razza⁴. Nessuno di questi elementi di discussione era comunque presente

nelle lettere al Direttore pubblicate dal *JAMA* alcuni mesi dopo i risultati del rapporto ALLHAT⁶.

Questi due casi sottolineano come, se le aziende farmaceutiche e gli *opinion leaders* intendono conservare la propria credibilità, si devono stabilire regole comuni a tutti e definite. In primo luogo le aziende farmaceutiche dovrebbero collaborare su un programma di ricerca con priorità esplicitate, in cui i problemi legati all'assistenza siano più rilevanti degli aspetti relativi ai farmaci. In secondo luogo si dovrebbe sviluppare un codice di comportamento trasparente per evitare *bias* di pubblicazione o la censura preventiva dell'informazione. Dal momento che viene pubblicata solo una parte degli studi randomizzati controllati, sarebbe auspicabile creare un registro degli studi in corso sull'esempio della banca dati dell'*US National Cancer Institute*, consultabile da parte dei clinici (www.nci.gov/cancer_information/pdq/), e inoltre esplicitare i propri potenziali conflitti di interesse dei ricercatori e i loro ruoli nel disegno, conduzione, analisi e interpretazione dei risultati dello studio. Infine sia le aziende farmaceutiche sia gli *opinion leaders* dovrebbero riconoscere il proprio obbligo etico a evitare di parlare due linguaggi diversi: quello scientifico sulle riviste *peer reviewed* e quello infarcito di opinioni personali quando parlano direttamente ai clinici o ai decisori della sanità.

Bibliografia

1. Figueras A, Laporte JR. Failures of the therapeutic chain as a cause of drug ineffectiveness: promotion, misinformation, and economics work better than needs. *BMJ* 2003;326:895-6.
2. Collier J, Iheanacho I. The pharmaceutical industry as an informant. *Lancet* 2002;360:1405-9.
3. Schöffski O, on behalf of the European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations. Diffusion of medicines in Europe. EFPIA, September 2002.

www.gm.wiso.uni-erlangen.de/
(ultimo accesso 27 maggio 2003).

4. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high risk hypertensive patients randomised to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the antihypertensive and lipid lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-97.
5. Zanchetti A, Mancia G. The ALLHAT trial: a verdict or a challenge? *J Hypertens* 2003;21:223.
6. Wright JT, Davis BR, Cutler JA for the ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA* 2003;289:2069. (Reply to correspondence on page 2066-8.)
7. Agabiti Rosei P. Quali nuovi insegnamenti dallo studio ALLHAT per il trattamento dell'ipertensione arteriosa. *Iperensione & Prevenzione Cardiovascolare* 2002; Dicembre:133-5.
8. Ambrosioni E. Valutare l'effectiveness pesando tutti gli effetti. *Sole 24 Ore Sanità* 2003, Marzo 4-10:21.
9. Clinical Evidence. London: BMJ Publishing, 2002. (Issue 8).
10. Cochrane Library. Oxford: Update software, 2002. (Issue 4).
11. Lenzer J. Spin doctors soft pedal data on antihypertensives. *BMJ* 2003;326:170.
12. Chalmers J. All hats off to ALLHAT: a massive study with clear message. *J Hypertens* 2003;21:225-8.
13. Fagard RH. The ALLHAT trial: strengths and limitations. *J Hypertens* 2003;21:229-32.
14. Kaplan NM. The meaning of ALLHAT. *J Hypertens* 2003;21:233-4.

Dopo la pubblicazione di questo editoriale hanno fatto seguito alcune risposte che sono disponibili online sul sito Internet:

<http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/full/326/7400/1156#responses>

Conflitti di interessi: AL e NM lavorano presso un centro sanitario nazionale la cui attività principale è quella di fornire informazioni agli operatori della salute sugli effetti degli interventi sanitari. Il loro impegno quotidiano a favore di un'informazione autenticamente indipendente e la sua effettiva disseminazione sono all'origine del loro scetticismo. 

Sponsorizzazione da parte dell'industria farmaceutica ed esiti e qualità della ricerca: una revisione sistematica*

LEXCHIN J, BERO LA, DJULBEGOVIC B, CLARK O. PHARMACEUTICAL INDUSTRY SPONSORSHIP AND RESEARCH OUTCOME AND QUALITY: SYSTEMATIC REVIEW. *BMJ* 2003;326:1167-70.

Criteri della revisione sistematica

Obiettivo: stabilire se la sponsorizzazione degli studi sui farmaci da parte dell'industria farmaceutica sia associata ad esiti favorevoli per lo sponsor e se i metodi delle sperimentazioni sponsorizzate dalle aziende farmaceutiche siano diversi da quelli dei trial sostenuti da altre fonti di finanziamento.

Metodi: ricerche su Medline (da gennaio 1966 a dicembre 2002) e Embase (gennaio 1980 a dicembre 2002), integrate da materiale citato in bibliografia.

Risultati: sono stati inclusi 30 studi, da cui risulta che le ricerche sponsorizzate dalle aziende farmaceutiche hanno meno probabilità di essere pubblicate rispetto alle ricerche finanziate da altre fonti, mentre hanno più probabilità di dar luogo ad esiti a favore dello sponsor rispetto agli studi che hanno altre fonti di finanziamento.

Conclusioni: le ricerche sponsorizzate dall'industria riportano bias che favoriscono i prodotti dell'azienda finanziatrice della ricerca. Tra essi vi sono bias di pubblicazione e la scelta non corretta dei prodotti da mettere a confronto con il farmaco oggetto dello studio.

Un numero crescente di sperimentazioni cliniche, condotte nelle varie fasi del ciclo vitale di un prodotto, viene finanziata dall'industria farmaceutica. I risultati che sono sfavorevoli allo sponsor, cioè sperimentazioni da cui emerge che un farmaco è clinicamente meno efficace, o ha un rapporto costo/efficacia meno conveniente, o è meno

sicuro di altri farmaci utilizzati nel trattamento di alcune patologie, possono comportare considerevoli rischi finanziari per le aziende. Il dover dimostrare che il farmaco valutato è migliore di quelli esistenti può pertanto dar luogo a *bias* nel disegno, nell'esito e nella pubblicazione della ricerca finanziata dall'industria.

Negli studi presi in esame è stata valutata la relazione tra la fonte di finanziamento della ricerca e gli esiti riportati e si è cercato di verificare se la qualità metodologica degli studi finanziati dall'industria farmaceutica fosse diversa da quella di altri studi. Per procedere alla selezione degli studi in questione, sono state effettuate ricerche bibliografiche su Medline considerando il periodo da gennaio 1966 a dicembre 2002 e su Embase da gennaio 1980 a dicembre 2002. Per reperire più studi, è stata controllata la bibliografia di ogni articolo e si è proceduto ad una ricerca sul registro di metodologia della Cochrane. Le ricerche combinate e le altre fonti di dati hanno individuato 3.351 titoli potenziali, da cui sono stati selezionati 30 articoli da analizzare.

Di ogni studio sono stati considerati il tipo di ricerca valutata, il disegno, la strategia utilizzata per individuare la ricerca, il periodo di tempo considerato, il farmaco o la classe di farmaci, la malattia, il numero di articoli analizzati, se la ricerca era finanziata dall'industria o non, come veniva definito il finanziamento dell'industria, i criteri utilizzati per valutare la qualità metodologica della ricerca, i risultati relativi alla qualità metodologica, l'esito della ricerca e lo scopo primario dello studio.

Dei 30 studi inclusi nell'analisi, sei erano revisioni di relazioni farmacoeconomiche, due consideravano meta-analisi e revisioni sistematiche e i restanti 22 analizzavano gruppi di sperimentazioni cliniche.

* Di questo articolo viene presentata una sintesi.