

5. Differenze nei resoconti delle analisi tra documenti interni aziendali e studi pubblicati

Su PLoS Medicine è stato recentemente pubblicato un articolo scritto da epidemiologi della Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health di Baltimora, nel quale si sottolinea che per una corretta interpretazione dei risultati degli studi clinici è fondamentale disporre di informazioni dettagliate sia sul tipo di analisi effettuata (ad esempio, intention-to-treat) sia sulle definizioni generali (ad esempio, i criteri per l'inclusione dei partecipanti).(1) Gli autori hanno effettuato un confronto fra la descrizione dei tipi di analisi ed i criteri di inclusione dei partecipanti nelle pubblicazioni (vale a dire cosa è stato riportato) e le descrizioni nei corrispondenti documenti interni aziendali (cioè cosa era stato pianificato e cosa è stato fatto). Sono stati esaminati gli studi riguardanti l'uso off-label del gabapentin, sponsorizzati da Pfizer e Parke-Davis, per i quali è stato possibile accedere a documenti interni aziendali resi disponibili durante una causa giudiziaria. Dei precedenti di questo caso i NoGraziePagoIo si erano già occupati nel 2009.(2) I più curiosi possono anche leggerli, se lo desiderano, la sentenza del giudice che il 3 novembre 2010 ha condannato la Pfizer al pagamento di \$95.286.518 a favore della Kaiser Foundation Health Plan per la vicenda del gabapentin.(3)

Per essere credibile, la pubblicazione di una ricerca scientifica deve presentare una descrizione imparziale trasparente e accurata dei metodi di studio e dei risultati, in modo che i lettori possano disporre di tutti i dati necessari per prendere decisioni informate. Perciò le pubblicazioni scientifiche si devono conformare a checklists (liste di controllo) e a linee guida adottate universalmente. Gli studi volti a stabilire se un trattamento è efficace, ossia gli studi randomizzati controllati (RCT), sono messi a confronto con un set completo di linee guida. La robustezza dei protocolli di studio viene valutata mediante gli Standard Protocol Items for Randomized Trials (SPIRIT) e i Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT), una sorta di statuto codificato e approvato da un comitato di esperti in pubblicazioni scientifiche nel 1996 ed aggiornato negli anni successivi, che comprende una lista di 25 punti che coprono tutti gli argomenti chiave nei resoconti degli studi clinici controllati.

È vero che il CONSORT ha contribuito ad aumentare la trasparenza con la quale sono riportati metodi e risultati degli studi randomizzati controllati, tuttavia esso non stabilisce come alcune analisi debbano essere condotte né quali pazienti debbano essere inclusi nelle analisi (per esempio, in un'analisi intention-to-treat nella quale tutti i partecipanti sono inclusi nell'analisi dei dati del gruppo al quale sono stati assegnati, a prescindere dal fatto che completino o meno il programma affidato al gruppo). In questo studio, i ricercatori hanno esaminato documenti aziendali interni resi noti nel corso della controversia giudiziaria contro la Pfizer a proposito del farmaco gabapentin, per fare un confronto fra i resoconti interni aziendali e quelli pubblicati. Sono stati paragonati i numeri dei partecipanti, la descrizione dei tipi di analisi e le definizioni di ciascun tipo di analisi. Le relazioni riguardavano studi sull'uso off-label del gabapentin, vale a dire l'impiego del farmaco per patologie per le quali non era stato approvato dalla FDA (Food and Drug Administration): profilassi dell'emicrania; terapia del disturbo bipolare; dolore neuropatico e dolore nocicettivo.

I ricercatori hanno analizzato studi clinici sponsorizzati da Pfizer relativi a quattro impieghi off-label del gabapentin ed hanno esaminato i protocolli interni dell'azienda farmaceutica, i programmi di analisi statistica, i rapporti di ricerca e le principali pubblicazioni relative ad ogni studio. Poi hanno messo a confronto i numeri dei partecipanti randomizzati e analizzati per il risultato principale (primario) ed il tipo di analisi per efficacia e sicurezza come apparivano nei rapporti scientifici interni della casa farmaceutica e come erano presentati negli studi pubblicati. I ricercatori hanno identificato 21 studi clinici. Tra questi figuravano 11 RCT di cui esisteva la necessaria documentazione per un confronto. I ricercatori hanno riscontrato che in 3 studi su 10 vi erano delle differenze tra il rapporto interno aziendale e la principale pubblicazione riguardo al numero di partecipanti randomizzati. Inoltre, in 6 studi su 10, i ricercatori non sono stati in grado di confrontare il rapporto di ricerca interno con la pubblicazione principale riguardo al numero di partecipanti analizzato per efficacia, poiché il rapporto di ricerca non descriveva il risultato principale oppure non descriveva il tipo di analisi. Complessivamente, i ricercatori hanno rilevato che 7 diversi tipi di analisi di efficacia sono stati descritti nei protocolli, nei programmi di analisi statistica e nelle pubblicazioni, comprese le

analisi intention-to-treat. Tuttavia, nel protocollo o nella pubblicazione sono state usate 6 diverse descrizioni per l'analisi intention-to-treat e ciò ha determinato importanti differenze fra i documenti interni aziendali e i documenti pubblicati riguardo al numero di pazienti inclusi nell'analisi.

Questi risultati estratti da un campione di studi sponsorizzati dall'industria farmaceutica sull'uso off-label del gabapentin suggeriscono che quando confrontate con i rapporti di ricerca interni, le pubblicazioni degli studi non sempre riflettono accuratamente ciò che è stato realmente effettuato nel trial. Perciò la pubblicazione del trial non può essere considerata un'accurata e trasparente registrazione dei numeri di partecipanti randomizzati e analizzati per efficacia. Questi risultati confermano la necessità di ulteriori revisioni dello statuto CONSORT, come ad esempio l'inclusione di esplicite definizioni riguardo ai criteri utilizzati per definire ogni tipo di analisi ed il numero di partecipanti esclusi da ogni tipo di analisi. Un'ulteriore direttiva è necessaria per assicurare consistenza della terminologia per i diversi tipi di analisi. Certamente queste revisioni potranno migliorare il rapporto solo se autori e giornali le seguiranno. Questi risultati inoltre sottolineano la necessità che tutti i singoli dati dei pazienti siano resi accessibili ai lettori dell'articolo pubblicato (vedere a questo proposito l'iniziativa del BMJ <http://www.alltrials.net/> di cui abbiamo scritto nella precedente lettera).

Traduzione e commento di Ermanno Pisani

1. Vedula SS, Li T, Dickersin K. Differences in Reporting of Analyses in Internal Company Documents Versus Published Trial Reports: Comparisons in Industry-Sponsored Trials in Off-Label Uses of Gabapentin. PLoS Med 2013;10(1):e1001378
2. Peronato G. Quando un rappresentante vuota il sacco. Ricerca e Pratica 2009;25:4-7
3. <http://pacer.mad.uscourts.gov/dc/cgi-bin/recentops.pl?filename=saris/pdf/ucl%20opinion.pdf>