

## La ricerca clinica sponsorizzata dall'industria. Un sistema guasto

E' veramente difficile, in un mondo dove gli interessi commerciali prevalgono, capire cosa è vero, cosa è vero in parte e cosa è falso. L'impressione è che il sistema sia gravemente malato, e c'è una preoccupazione crescente che la maggior parte degli studi e dei riscontri delle ricerche pubblicati siano falsi (1-2).

L'unica strada percorribile sembra essere quella di sviluppare una propria e personale capacità critica, e cercare di distinguere i buoni dai cattivi maestri.

In cerca di un buon maestro e di un punto di partenza per capire e provare a modificare la nostra paradossale società, è interessante il punto di vista di Marcia Angell, docente di Salute Pubblica ed Etica presso il dipartimento di Medicina Sociale di Harvard.

In un recente articolo su JAMA (3) la conclusione cui è arrivata con riluttanza, dopo 20 anni come redattore capo del NEJM, è che i medici non possono più basarsi sulla letteratura medica per un'informazione valida e affidabile.

Difficile capire come ci siamo arrivati, ma è negli anni recenti che le aziende sono diventate sempre più intimamente coinvolte in ogni aspetto della valutazione del proprio prodotto: spesso sono i dipendenti dell'azienda che disegnano gli studi ed eseguono le analisi, scrivono gli articoli e decidono se, quando e come pubblicare il risultato, con estremi paradossali in cui, in alcuni studi multicentrici, gli autori non hanno nemmeno accesso ai propri dati.

In aggiunta al supporto economico per lo studio, i ricercatori accademici hanno spesso altri legami finanziari

<b>Tab. 1: conflitti di interessi nell'università</b>
i due terzi delle università di medicina hanno azioni nelle compagnie che sponsorizzano la ricerca all'interno dell'università (4)
due terzi dei dipartimenti di medicina ricevono finanziamenti dalle aziende farmaceutiche (5)
tre quinti dei ricercatori ricevono finanziamenti personali (5)

con l'azienda che sponsorizza la ricerca: lavorano come consulenti, conferenzieri e membri di comitati consultivi, e talvolta hanno azioni nella stessa compagnia (vedi Tab.1).

Non sorprende che la ricerca sponsorizzata dall'industria dia risultati che favoriscono il farmaco, e questo avviene sia perchè i risultati

negativi non sono pubblicati, sia perchè i risultati favorevoli sono pubblicati ripetutamente in forma lievemente diversa, sia perchè anche nei risultati negativi si può trovare un risvolto positivo (vedi esempio in Tab.2).

<b>Tab. 2: risultati di 74 studi clinici su antidepressivi (6)</b>	
38 a favore del farmaco:	37 pubblicati
36 contrari al farmaco:	33 non pubblicati o pubblicati in forma tale da riportare un risultato a favore

Più degli studi sulla depressione, mette malinconia pensare ai riscontri positivi degli studi, dato che la ricerca clinica che viene pubblicata è spesso distorta, e i trials sono disegnati in modo che quasi inevitabilmente si ottengono risultati favorevoli allo sponsor, ad

esempio paragonando il prodotto con un farmaco a dosaggio troppo basso, così da esagerare l'efficacia, o con un farmaco a un dosaggio troppo elevato, così da minimizzare gli effetti collaterali ed enfatizzare la sicurezza. Se si vuole che un risultato favorevole possa essere selezionato come "primario", si possono scegliere endpoint compositi, oppure è possibile pubblicare solo una parte dei dati, come è successo nello studio CLASS sul celecoxib, in cui sono stati pubblicati solo la prima metà dei risultati, cioè solo quelli favorevoli; infine, si può minimizzare l'evidenza di effetti collaterali come accaduto in VIGOR, lo studio del rofecoxib.

I conflitti di interesse non influenzano solamente la ricerca. Possono anche condizionare la produzione di

<b>Tab. 3: linee guida e conflitti di interessi</b>
In 200 gruppi di esperti che hanno elaborato linee guida, più di un terzo degli autori ammetteva di avere interessi economici nei riguardi dei farmaci che le linee guida raccomandavano (7)
8 dei 9 membri della commissione che ha emesso le raccomandazioni sull'importanza di una riduzione dei livelli di LDL avevano legami economici con i produttori di statine (8)
95 dei 170 autori che hanno contribuito alla quarta edizione del DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), avevano legami economici con aziende farmaceutiche (9)

linee guida emanate da professionisti o enti regolatori, così come decisioni della Food and Drug Administration (vedi Tab.3).

Guardando il quadro nell'insieme, è ingenuo concludere che si tratti di casi isolati: l'intero sistema è permeato.

I medici che vorrebbero essere scettici riguardo alla promozione delle aziende farmaceutiche, e distanti dalla parlantina dei rappresentanti di farmaci, tendono a credere alla letteratura medica che si basa sulla revisione tra pari: sono anche portati a credere che il nuovo farmaco, più costoso

e di marca, sia superiore all'equivalente generico o ad un farmaco più vecchio, anche se sono rare le evidenze, dato che le aziende non paragonano i farmaci a dosi equivalenti. Inoltre, i medici imparano ad usare farmaci per usi al di fuori dall'indicazione per cui il farmaco è stato brevettato senza buone evidenze di efficacia e, anche se è illegale la promozione per usi off-label del farmaco, regolarmente opinion leaders pagati dall'industria promuovono quest'uso sotto le mentite spoglie di educazione o ricerca.

Dato che è un'assurdità guardare all'azienda che ha investito nel proprio prodotto come ad un giudice imparziale dello stesso, una soluzione potrebbe essere una riforma in cui la ricerca clinica non sia lasciata in

primo luogo e unicamente nelle mani delle aziende.

Ma molti ricercatori accademici e le loro istituzioni fanno finta di niente, e ritengono più conveniente e proficuo andare avanti così., quando proprio loro dovrebbero essere l'avanguardia degli sforzi di riforma del sistema della ricerca clinica. Non è solo una questione di percezione o di come si appare: è una questione di salute pubblica.

Luca Iaboli, Medico di Emergenza-Urgenza Parma

- (1) Ioannidis JPA. "Contradicted and Initially Stronger Effects in Highly Cited Clinical Research." JAMA 2005;294(2):218-228
- (2) Ioannidis JPA "Why Most Published Research Findings Are False." PLoS Med 2005;2(8): e124
- (3) Angell M. "Industry-sponsored clinical research. A broken system." JAMA, 2008;300 (9):1069-1071
- (4) Bekelman JE et al. "Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: a systematic review." JAMA. 2003;289(4):454-465.
- (5) Campbell EG et al. "Institutional academic-industry relationships." JAMA 2007;298(15):1779-1786.
- (6) Turner EH et al. "Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy." N Engl J Med. 2008;358(3):252-260.
- (7) Taylor R, et al. "Cash interests taint drug advice." Nature. 2005;437(7062):1070-1071.
- (8) Tuller D. "Seeking a fuller picture of statins." New York Times. July 20, 2004:D5.
- (9) Cosgrove L et al. "Financial ties between DSM-IV panel members and the pharmaceutical industry." Psychother Psychosom. 2006;75(3):154-160.