



NO GRAZIE

Lettera di informazione periodica

Esce ogni mese (o quasi); contiene le notizie più significative pubblicate anche sul sito www.nograzie.eu e su facebook <https://facebook.com/pages/NoGraziePagoIo/180764791950999>

Lettera n. 63 – Ottobre 2018

Il terremoto che scuote la Cochrane: un'opportunità?

Da settembre, un terremoto scuote le fondamenta della Cochrane, un'organizzazione che da 25 anni, con strumenti rigorosi e un approccio basato sulle prove, produce revisioni sistematiche su ciò che funziona e ciò che non funziona in sanità. L'importanza del lavoro della Cochrane è tale che nel tempo le sue revisioni sistematiche sono diventate una sorta di gold standard, il primo luogo in cui cercare, nonostante i limiti e le incertezze, per avere una risposta scientifica ad una domanda di salute. Ciò che oggi fa tremare la Cochrane è la minaccia alla sua reputazione e alla sua autorevolezza dovuta anche al solo dubbio che il risultato del suo lavoro possa essere distorto. Come NoGrazie, ci occupiamo di produrre e diffondere informazioni su conflitti d'interesse, indipendenza e trasparenza in ambito sanitario, e uno dei nodi fondamentali che crediamo che la Cochrane debba sciogliere è il sospetto che le revisioni che produce possano essere distorte da conflitti di interesse. A questo proposito, nel 2003, l'allora Collaborazione Cochrane è stata ad un bivio nel suo rapporto con le ditte farmaceutiche. In quegli anni, la Cochrane decise di rafforzare la propria politica interna e respingere l'idea che le ditte potessero sponsorizzare le revisioni. Tuttavia, la politica interna della Cochrane, rinnovata nel 2014, consente che gli autori di una revisione possano avere conflitti di interesse economici rispetto alla tecnologia in revisione e anche negli ultimi tre anni, se questi costituiscono una minoranza del team di revisione e se il conflitto non riguarda il primo autore (goo.gl/yWGG8E); una politica criticata internamente e ampiamente sconosciuta al pubblico. La posta in gioco è alta. Se non risolve immediatamente questo problema lasciato per troppo tempo in sospeso, la Cochrane rischia di perdere agli occhi di medici, farmacisti, scienziati e pazienti la fiducia, la credibilità e l'autorevolezza guadagnata sul campo. La crisi che scuote la Cochrane può essere vista quindi come un'opportunità da cui può uscire rafforzata. Considerando ciò che sappiamo della distorsione sistemica introdotta dai conflitti di interesse con l'industria, ci uniamo ad altri ricercatori e istituzioni (vedere ad esempio il BMJ www.bmj.com/content/362/bmj.k3966 e l'International Society of Drug Bulletins goo.gl/vjQFpp) a una delle richieste fatte da Peter Gøtzsche alla Cochrane sin dal suo insediamento nel consiglio direttivo: le revisioni non devono essere scritte da revisori con conflitti di interesse. Così facendo, forse avremo molte meno revisioni sistematiche, ma decisamente più affidabili.

Indice

1. Peter Gøtzsche espulso dalla Cochrane	2
2. Le 7 critiche alla revisione Cochrane sul vaccino anti-HPV	2
3. L'opinione dei NoGrazie sulle 7 critiche alla revisione Cochrane	10



Tutto il materiale originale dei NoGrazie è disponibile secondo la licenza Creative Commons 3.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/it/>), e può essere liberamente riprodotto citando la fonte; materiali di diversa provenienza (citazioni, traduzioni o riproduzioni di testi o immagini appartenenti a terze persone) non vi sono compresi e l'autorizzazione alla riproduzione va richiesta ai rispettivi proprietari.

1. Peter Gøtzsche espulso dalla Cochrane

Peter Gøtzsche, direttore del Nordic Cochrane Centre e co-fondatore della Cochrane Collaboration negli anni '90, è stato espulso il 26 settembre 2018 dalla Cochrane dopo che all'inizio del 2017 era diventato membro del consiglio direttivo. La notizia è giunta non proprio come fulmine a ciel sereno nel corso della riunione annuale mondiale della Cochrane, il Colloquium, che quest'anno si è svolto a Edimburgo.

La Cochrane Collaboration, nata 25 anni fa, promuove l'uso delle prove di efficacia nelle decisioni mediche, con la produzione di revisioni e la loro diffusione attraverso le attività di 11.000 membri e oltre 35.000 sostenitori. È un'organizzazione indipendente che non accetta sponsorizzazioni; per la sua reputazione, le revisioni che produce sono consultate per stilare linee guida e influenzano le decisioni governative.

Il prof. Gøtzsche insegna Clinical Research Design and Analysis presso l'Università di Copenhagen, è noto per le revisioni sull'efficacia degli screening di massa, in particolare con riferimento alla critica dell'efficacia della mammografia nella diagnosi precoce del carcinoma del seno. Si è anche occupato del conflitto d'interesse rispetto all'uso di farmaci, e ha attaccato specialmente gli psicofarmaci, per inefficacia a fronte di documentati effetti indesiderati, e la psichiatria accademica per il silenzio rispetto allo svantaggioso rapporto rischio/beneficio dei farmaci in uso. Più recentemente, insieme a Lars Jørgensen e Tom Jefferson, ha firmato una serrata critica metodologica alla revisione Cochrane sull'efficacia della vaccinazione anti-HPV.

L'espulsione di Gøtzsche dalla Cochrane è stata motivata dal consiglio direttivo con l'impossibilità di gestire lamentele esterne sul suo operato ripetutamente giunte alla Cochrane e con le sue accuse all'interno degli organi direttivi, che quindi non potevano avere serenità di giudizio.

Nella sua replica, Gøtzsche attribuisce un significato fortemente politico alla vicenda, svincolandola da un contesto strettamente personale e attribuendola alla deriva commerciale dell'organizzazione che non intende inimicarsi il mondo dell'industria farmaceutica. Le sue critiche rispetto alla reale indipendenza della Cochrane vanno nella direzione sia della qualità metodologica, come per la revisione sulla vaccinazione anti-HPV, sia del tradimento della mission originaria, sia della perdita di democraticità all'interno dell'organizzazione, che a sua volta gli contesta interventi personali in cui non ha chiarito che non parlava in veste di membro della Cochrane.

All'espulsione di Gøtzsche sono seguite le dimissioni di altri 4 membri del consiglio direttivo. La questione non sembra prossima a trovare soluzione, ma al contrario getta una luce sinistra su un'organizzazione apprezzata, che costituisce da anni un punto di riferimento per cittadini, sanitari ed amministratori.

Ufficialmente, i motivi dell'espulsione di Gøtzsche sono quelli accennati sopra. Ma è probabile che le sue critiche alla revisione sistematica sul vaccino anti-HPV siano state la classica goccia che fa traboccare il vaso. Vale la pena quindi analizzare queste critiche, assieme alla risposta di David Tovey e Karla Soares-Weiser, rispettivamente direttore e vice-direttore editoriale della Cochrane, e alla replica di Jørgensen, Gøtzsche e Jefferson. Leggendo il riassunto che segue, il lettore potrà farsi una sua idea e decidere, se lo desidera, da che parte stare. Alla fine, il lettore potrà leggere anche l'opinione dei NoGrazie su questa diatriba.

2. Le 7 critiche alla revisione Cochrane sul vaccino anti-HPV

I fatti:

- Nel maggio 2018 viene pubblicata una revisione sistematica che sostiene la sostanziale efficacia e sicurezza della vaccinazione anti-HPV per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina.¹

¹ Arbyn M, Xu L, Simoons C, et al. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. Cochrane Database Syst Rev 2018;5:CD009069

- Il 27 luglio 2018, Jørgensen, Gøtzsche e Jefferson pubblicano su BMJ-EBM una stroncatura della revisione sistematica di cui sopra.²
- Il 3 settembre 2018 la risposta da parte di David Tovey e Karla Soares-Weiser nega sostanzialmente gli addebiti.³
- Il 17 settembre arriva la replica di Jørgensen, Gøtzsche e Jefferson che ribadiscono la validità delle critiche, entrando ancora più nei dettagli.⁴

La critica iniziale di Jørgensen, Gøtzsche e Jefferson analizza 7 importanti limitazioni della revisione Cochrane sul vaccino anti-HPV. Dato che anche la risposta di Tovey e Soares-Weiser e la successiva replica di Jørgensen, Gøtzsche e Jefferson si riferiscono agli stessi 7 punti, nei 7 riquadri che seguono abbiamo cercato di riassumere le ragioni dei contendenti. Si tratta di aspetti piuttosto tecnici, ma fondamentali per farsi un'opinione sull'intera vicenda:

1. Omissione dalla revisione di studi randomizzati controllati (RCT) disponibili.
2. La revisione ha definito come placebo sostanze non inerti.
3. La revisione ha usato solo esiti surrogati compositi, non il cancro della cervice uterina.
4. Sono stati revisionati in modo incompleto effetti avversi gravi del vaccino.
5. Sono stati valutati in modo incompleto segnali di sicurezza associati al vaccino.
6. Gli autori della revisione avevano conflitti di interesse e sponsor industriali.
7. La revisione è stata presentata in maniera acritica ai media e al pubblico.

1. Omissione dalla revisione di studi randomizzati controllati (RCT) disponibili

Jørgensen, Gøtzsche e Jefferson BMJ-EBM, 27 luglio 2018

Sono stati omessi dalla revisione quasi la metà degli RCT disponibili. La ricerca della letteratura fatta dagli autori della revisione Cochrane, conclusa a fine giugno 2017, aveva incluso 26 RCT con 73.428 donne partecipanti. Nel gennaio 2018, Jørgensen e colleghi avevano pubblicato un indice dei progetti di ricerca sui vaccini anti-HPV che includeva 206 ricerche comparative e lo avevano inviato al gruppo Cochrane che stava facendo la revisione. Alcuni degli studi inseriti nell'indice non erano stati ancora pubblicati a giugno 2017, di altri non erano note le conclusioni, ma 46 sarebbero stati eleggibili per l'inclusione. In conclusione, con quasi metà degli studi e metà dei partecipanti mancanti, la revisione Cochrane non poteva sostenere che “quasi tutti i rapporti di fine studio erano stati pubblicati nella letteratura peer-reviewed”, né concludere che “il rischio di reporting bias possa essere piccolo”.

Risposta dei direttori editoriali della Cochrane, 3 settembre 2018

La revisione Cochrane non ha ommesso “quasi la metà degli studi disponibili”. L'indice dei progetti di ricerca sul vaccino anti-HPV preparato da Jørgensen e colleghi è complesso e riconosciamo l'investimento che è stato necessario per prepararlo. L'indice contiene 137 RCT potenzialmente rilevanti. Tra questi, 83 hanno confrontato il vaccino anti-HPV con adiuvanti del vaccino o un altro vaccino di controllo. La revisione Cochrane ha incluso 26 RCT (73.428 partecipanti) che rispondevano ai criteri di inclusione predeterminati. Come risultato dell'indagine crediamo che 5 RCT (5.267 partecipanti) potrebbero non essere stati presi in considerazione dalla revisione Cochrane. Questo risultato è in contrasto con il calcolo suggerito

<http://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009069.pub3/full>

2 Jørgensen L, Gøtzsche PC, Jefferson T. The Cochrane HPV vaccine review was incomplete and ignored important evidence of bias. *BMJ Evidence-Based Medicine* 2018 July 27 <https://doi.org/10.1136/bmjebm-2018-111012>

3 Cochrane's Editor-in-chief responds to a *BMJ Evidence-Based Medicine* article criticizing the Cochrane Review of HPV vaccines <https://www.cochrane.org/news/cochrane-editor-chief-responds-bmj-ebm-article-criticizing-hpv-review>

4 [The Cochrane HPV vaccine review was incomplete and ignored important evidence of bias: Response to the Cochrane editors](https://ebm.bmj.com/content/early/2018/07/27/bmjebm-2018-111012.responses#the-cochrane-hpv-vaccine-review-was-incomplete-and-ignored-important-evidence-of-bias-response-to-the-cochrane-editors) <https://ebm.bmj.com/content/early/2018/07/27/bmjebm-2018-111012.responses#the-cochrane-hpv-vaccine-review-was-incomplete-and-ignored-important-evidence-of-bias-response-to-the-cochrane-editors>

da Jørgensen e collaboratori di 20 RCT (48.276 donne) non presi in considerazione. Quando saremo in possesso dei dati degli autori cercheremo di capire la differenza tra queste valutazioni. Non sottostimiamo l'importanza di questi dati mancanti, ma il conto degli studi non presi in considerazione è sostanzialmente meno di "quasi la metà degli studi disponibili" e notiamo che quando si fanno dichiarazioni di questo tipo l'accuratezza è fondamentale. Per trasparenza, abbiamo anche analizzato il potenziale impatto di aggiungere i dati sul vaccino HPV-9-valente. In sintesi, aggiungere gli studi mancanti limitando la ricerca ai report degli studi pubblicati non ha impatto nella direzione degli effetti per tutti gli esiti riportati. Un singolo studio che confronta il vaccino HPV-9-valente (924 partecipanti) ha mostrato un incremento degli eventi avversi locali ma nessun impatto su eventi avversi sistemici o mortalità.

Replica di Jørgensen, Gøtzsche e Jefferson, 17 settembre 2018

Abbiamo usato il nostro indice per identificare ulteriori studi idonei per la revisione Cochrane, che comprendeva 26 RCT con 73.428 donne partecipanti. Dal nostro indice i direttori editoriali della Cochrane hanno identificato:

- "Cinque (cioè $5/26=19\%$) studi eleggibili con dati disponibili, che rappresentano 5.267 donne ($5.267/73.428 = 7\%$) omesse dalla revisione Cochrane come conseguenza di una ricerca basata su database bibliografici piuttosto che sui registri degli studi."
- "Un singolo studio sul vaccino HPV-9-valente" che aggiunge 924 partecipanti al numeratore: $6.191/73.428 = 8\%$ di donne in più."
- "Cinque studi in attesa di classificazione (non stanno reclutando, senza risultati disponibili) potenzialmente rilevanti per la futura revisione Cochrane, che includono 4.044 partecipanti."
- "Otto studi in corso (stanno reclutando attivamente, senza risultati disponibili) potenzialmente rilevanti per la futura revisione Cochrane, che includono 121.531 partecipanti."

L'analisi dei direttori editoriali della Cochrane mostra che la revisione non era completa. Nella loro Appendice A, essi aggiornano 20 delle meta-analisi della revisione Cochrane (20/66, 30%) con dati aggiuntivi e aggiungono 7 meta-analisi sul vaccino HPV-9-valente, ma al 14 settembre 2018 non hanno aggiornato la revisione Cochrane. Non è chiaro perché i direttori editoriali della Cochrane pensino che il nostro indice "non sembra identificare nessun importate studio disponibile". Il nostro indice è stato loro spedito il 19 gennaio 2018. La revisione Cochrane è stata pubblicata il 9 maggio 2018, 110 giorni dopo. Ma i direttori editoriali ci hanno messo solo 25 giorni dall'inizio della loro "inchiesta", dal 9 agosto 2018 al 3 settembre 2018, per identificare gli studi mancanti. A questo link (goo.gl/4gXY13) si può consultare una tabella con gli studi che abbiamo identificato come eleggibili ma non inclusi nella revisione Cochrane (20 studi più quello aggiuntivo identificato dai direttori editoriali della Cochrane). La nostra analisi rafforza il punto di vista secondo cui la revisione Cochrane sul vaccino anti-HPV è incompleta. Abbiamo trovato altre 25.550 donne idonee per le meta-analisi della revisione Cochrane (e probabilmente fino a 30.195 donne per la meta-analisi degli eventi avversi gravi). Inoltre, abbiamo trovato rapporti di studi clinici liberamente disponibili per 6 dei 21 studi sul registro degli studi GlaxoSmithKline (GSK), di cui gli autori della revisione Cochrane hanno utilizzato i dati. I report degli studi clinici sono molto più affidabili dei report pubblicati, in particolare in relazione ai possibili eventi avversi gravi. Non ci sono quindi solo gli studi che gli autori della revisione Cochrane hanno omesso: hanno omesso anche i dati sui benefici e sugli eventi avversi degli studi che hanno incluso.

2. La revisione ha definito come placebo sostanze non inerti

Jørgensen, Gøtzsche e Jefferson BMJ-EBM, 27 luglio 2018

Nessun RCT incluso ha in realtà usato un placebo come comparator. Tutti gli RCT inclusi nella revisione hanno usato nei gruppi di controllo comparator attivi: adiuvanti a base di alluminio e vaccini anti-epatite. La FDA considera gli adiuvanti dei comparator inaffidabili, e anche il

produttore del vaccino anti-HPV Cervarix ammette di fatto che il suo comparator a base di alluminio induce danni: “maggiore incidenza di mialgia si potrebbe attribuire alla maggiore presenza di alluminio nel vaccino anti-HPV rispetto al vaccino anti-epatite A” del gruppo di controllo. La revisione attribuisce in modo erroneo il termine placebo a comparator attivi, pur riconoscendo nella discussione che “l’uso di adiuvanti e vaccini anti-epatite nel gruppo di controllo ha compromesso la comparazione di rischi ed eventi avversi”. Lo fa sotto il titolo “Possibili bias nel processo di revisione”; inappropriato, perché non si tratta di bias nella revisione, ma di bias nel disegno di tutti i RCT sul vaccino anti-HPV. È probabile che i comparator attivi abbiano aumentato i danni nei gruppi di controllo, mascherando quelli dei vaccini anti-HPV. È degno di nota che molte donne siano state escluse dagli RCT se avevano ricevuto prima gli adiuvanti, o se avevano una storia di disordini immunologici o nervosi: ciò riduce la validità esterna degli RCT e suggerisce che i produttori fossero preoccupati per danni da adiuvanti.

Risposta dei direttori editoriali della Cochrane, 3 settembre 2018

I direttori editoriali della Cochrane sostengono che l’uso di un comparator contenente alluminio era stato chiaramente specificato. È vero che i sali di alluminio mescolati ai vaccini, per potenziarne l’azione, potrebbero causare danni che possono essere mascherati se anche il gruppo di controllo è stato trattato con gli stessi sali. In realtà, l’uso di sali di alluminio come comparator è prassi consolidata, presente in quasi tutti gli studi considerati. Per di più, uno degli autori (Jefferson T) che ha mosso critiche alla revisione Cochrane ha firmato e pubblicato un articolo nel 2014 in cui si sostiene che non ci sia prova che i sali di alluminio siano tossici e che dovrebbe essere inutile iniziare nuovi studi sull’argomento. Nonostante questo, una ricerca in tal senso è in corso presso la Cochrane.

Replica di Jørgensen, Gøtzsche e Jefferson, 17 settembre 2018

I direttori editoriali della Cochrane affermano che “i comparator dei trial sono stati descritti in modo non ambiguo, trasparente e accurato”, ma nel “Riassunto in linguaggio semplice” della revisione, rivolto ai lettori laici, gli autori affermano che “il rischio di eventi avversi gravi è simile nei vaccini anti-HPV e in quelli di controllo (placebo o vaccini contro un’infezione diversa dall’HPV), e la parola “placebo” è ripetuta lungo la revisione e in tutte le sue meta-analisi, il che rende la revisione ambigua, opaca e inaccurata, dato che nessuno dei trial inclusi ha usato un placebo come comparator. L’OMS afferma che usare adiuvanti o un altro vaccino come comparator, invece di un placebo, rende difficile valutare i danni di un vaccino. Gli adiuvanti usati come comparator negli RCT di Merck, Sharp & Dohme (MSD) e GSK, contenenti alluminio, non sono stati testati contro sostanze inerti in trial con esseri umani. Le proprietà cliniche degli adiuvanti sono ampiamente sconosciute, e non si tratta di sostanze regolate. Per esempio, quello di MSD ha una formula confidenziale, e le sue proprietà sono variabili da lotto a lotto. Il fatto che i vaccini anti-HPV e i loro adiuvanti abbiano profili di danno simili, non dovrebbe autorizzare produttori e regolatori ad affermare che i vaccini sono sicuri. Anche negli RCT in cui si è usato come comparator un vaccino diverso dall’HPV, in quasi tutti i bracci era presente alluminio, dunque gli studi non hanno testato vaccini, ma solo un loro componente: gli antigeni. I direttori editoriali della Cochrane non hanno considerato il nostro punto, che sottolineava che molti degli studi inclusi nella revisione avevano escluso donne “se avevano ricevuto adiuvanti [con alluminio] in precedenza, o se avevano una storia di disordini immunologici o del sistema nervoso”. Questa esclusione riduce la validità esterna degli studi e suggerisce che ci fossero preoccupazioni sui danni causati dagli adiuvanti in tali soggetti.

3. La revisione ha usato solo esiti surrogati compositi, non il cancro della cervice uterina

Jørgensen, Gøtzsche e Jefferson BMJ-EBM, 27 luglio 2018

La revisione Cochrane ha incluso solo RCT che valutano esiti surrogati compositi, non il cancro alla cervice uterina. Esiti surrogati come le displasie della cervice, indicate con l’acronimo CIN

(neoplasie intraepiteliali cervicali: CIN1, circa 1/3 di cellule anomale; CIN2, circa 2/3; CIN3, quasi tutte le cellule cervicali sono anomale o pre-cancerose), e l'adenocarcinoma in situ sembrano ragionevoli per una valutazione preliminare dei benefici del vaccino, ma gli autori non descrivono alcun carcinoma della cervice nei 26 RCT, benché se ne siano verificati. Inoltre, la relazione tra CIN2 e carcinoma della cervice non è chiara, perché la maggior parte delle lesioni CIN2 in donne sotto i 30 anni regrediscono in modo spontaneo (e circa una donna su sei sviluppa CIN1, che di solito si risolve spontaneamente e non richiede alcun trattamento).

Risposta dei direttori editoriali della Cochrane, 3 settembre 2018

Per quanto riguarda l'uso di esiti surrogati, si tratta di lesioni pre-cancerose, più facili da osservare nei tempi limitati di uno studio rispetto al vero e proprio carcinoma della cervice, molto più lento a manifestarsi. Negli studi sui vaccini anti-HPV, come notano gli stessi Jørgensen e colleghi, questo è "in linea con le raccomandazioni dell'OMS". Tutto ciò è stato ben spiegato dagli autori nella revisione Cochrane. La graduale transizione da CIN2 a CIN3 e poi al carcinoma non è inevitabile, anche se non si interviene; ma non intervenire costituisce un rischio evidente. Per questa ragione, entrambi questi stati intermedi sono soggetti a trattamento, il che comporta una certa morbilità. Il rischio di progressione verso il cancro aumenta con il progredire delle lesioni. Il carcinoma della cervice è un tumore maligno che può essere prevenuto efficacemente attraverso il rilevamento e il trattamento degli stadi pre-cancerosi. Chiaramente non sarebbe etico che i ricercatori lasciassero non trattate le lesioni pre-cancerose. Dal momento che il vaccino agisce sugli stadi intermedi, è inevitabile la quasi completa assenza di cancro cervicale in entrambi i gruppi negli studi considerati. A nostro giudizio non è fattibile o etico intraprendere una sperimentazione con grandi numeri di pazienti e di durata sufficiente perché si manifesti un numero adeguato di carcinomi della cervice, lasciando alcune donne a rischio di queste forme maligne.

Replica di Jørgensen, Gøtzsche e Jefferson, 17 settembre 2018

I direttori editoriali della Cochrane affermano che "La selezione degli esiti per i benefici è appropriata e coerente con l'orientamento dell'OMS". Nel 2004, l'OMS ha raccomandato come esito primario l'uso degli stadi di malattia da CIN2 in su (CIN2, CIN3, carcinoma in situ e carcinoma invasivo), raggruppati nell'acronimo CIN2+. Nel 2014 l'OMS ha nuovamente modificato l'esito surrogato; da allora in poi, al vaccino anti-HPV è stato richiesto solamente di mostrare benefici contro l'infezione persistente (oltre 2 anni) da HPV⁵. Le raccomandazioni dell'OMS sono state approvate per "accelerare lo sviluppo e la valutazione del vaccino". Secondo le raccomandazioni dell'OMS del 2004 "i rappresentanti dell'industria non hanno partecipato alla stesura delle raccomandazioni" sull'uso degli esiti CIN2+, eppure i ricercatori con conflitti di interesse hanno partecipato alla stesura delle raccomandazioni. Tra questi Ian Frazer, il co-inventore del vaccino anti-HPV, che riceve i diritti dalla vendita del vaccino e lavora come consulente per MSD e GSK, le due ditte produttrici. Ancora, nel 2014 tutti i 17 membri del comitato dell'OMS che ha raccomandato come esito surrogato l'infezione persistente da HPV, anziché CIN2+, avevano legami finanziari con le ditte produttrici del vaccino. Usare come esito surrogato CIN2+ può produrre risultati difficili da interpretare e può nascondere differenze cliniche significative nelle meta-analisi della Cochrane. Come esempio estremo, se ci fossero 5 partecipanti con CIN2+ nel gruppo del vaccino anti-HPV e 10 nel gruppo di confronto, sarebbe possibile a livello teorico che le 5 partecipanti nel gruppo del vaccino sviluppino tutte il cancro della cervice, mentre le 10 partecipanti nel gruppo di confronto potrebbero tutte avere lesioni CIN2 che spesso regrediscono.

⁵ La persistenza dell'infezione è condizione necessaria ma non sufficiente per l'evoluzione verso il carcinoma. In caso di infezione persistente, il tempo di latenza per lesioni precancerose è di circa 5 anni, di 20-40 anni per il carcinoma.

4 Sono stati revisionati in modo incompleto effetti avversi gravi del vaccino

Jørgensen, Gøtzsche e Jefferson BMJ-EBM, 27 luglio 2018

Secondo i critici, sono stati revisionati in modo incompleto effetti avversi gravi e sistemici. Gli autori affermano di aver fatto “sforzi particolari per valutare eventi avversi gravi (SAE)”, ma alcuni esempi mostrano che ciò è improbabile. Inoltre concludono con “elevata certezza” che il rischio di SAE era simile nei gruppi con vaccino anti-HPV e di controllo, ma non menzionano il fatto che parecchi RCT inclusi non riportano SAE per la loro intera durata (ad esempio, lo fanno solo per 14 giorni dopo la vaccinazione). Ancora, trovano più morti nei gruppi con vaccino anti-HPV (51, vs 39 nei controlli), con aumento significativo in donne >25 anni (RR 2,36; IC 95% 1,10-5,03), e suggeriscono che ciò sia dovuto al caso, non trovando relazione nelle cause di morte e nei tempi rispetto alla vaccinazione. Tuttavia, poiché sono inclusi solo RCT, l'aumento andrebbe di norma ascritto al vaccino, salvo chiare ed esplicite ragioni per considerare l'evento non correlato. In effetti, a maggio 2018, il database di farmacovigilanza OMS gestito dal centro di monitoraggio di Uppsala (UMC) contiene 499 morti correlate alla vaccinazione anti-HPV. Gli autori avevano pianificato di chiedere a chi li detiene dati sugli effetti avversi, ma non l'avrebbero fatto “per vincoli di tempo e di risorse”. Ma la scusa è poco plausibile, poiché il protocollo Cochrane è stato pubblicato nel 2011 e la revisione nel 2018. Purtroppo i danni non si possono ricavare in modo affidabile da pubblicazioni di RCT finanziati dall'industria, anche per i limiti di spazio di molte riviste mediche. I report integrali degli RCT sono confidenziali, ma si possono richiedere all'EMA. Malgrado quanto sopra, la revisione Cochrane ha giudicato tutti gli RCT “a basso rischio di reporting bias”.

Risposta dei direttori editoriali della Cochrane, 3 settembre 2018

La revisione Cochrane ha incluso dati pubblicati e non pubblicati sugli effetti avversi gravi del vaccino e ha riportato i risultati sulla mortalità in modo trasparente e responsabile. Inoltre, come notano Jørgensen e colleghi, gli autori della revisione hanno identificato e riportato l'eccesso di decessi nelle donne vaccinate più anziane. La valutazione degli esperti dell'OMS e i dati sulle cause di morte non forniscono un meccanismo causale chiaro o un collegamento con il vaccino. Abbiamo giudicato che i lettori avrebbero trovato utile questa informazione e che la sua inclusione era appropriata. Riguardo alla valutazione di altri effetti collaterali, questa era, come descritto nel protocollo, limitata a quelli descritti negli RCT pubblicati. Ciò non è inusuale per le revisioni Cochrane. In relazione alla rilevazione di eventi avversi, riconosciamo che è opportuno includere altre forme di prova. Nella revisione si rileva l'importanza dei programmi di sorveglianza nazionale per identificare e segnalare gli eventi avversi. Ciò è particolarmente vero quando si tratta di eventi avversi come le sindromi da disfunzione autonoma e altre sindromi che non sono riportate nella maggior parte degli studi pubblicati, ma che ha destato preoccupazione in studi osservazionali.

Replica di Jørgensen, Gøtzsche e Jefferson, 17 settembre 2018

Le analisi degli effetti collaterali della revisione Cochrane comprendono 7 meta-analisi. Di queste, 4 riportano effetti collaterali al sito di iniezione, mentre le 3 più importanti dal punto di vista clinico (mortalità, SAE, eventi avversi sistemici) contengono errori o sono incomplete. In relazione alla mortalità, abbiamo riscontrato che la revisione Cochrane ha dato un numero errato di decessi per lo studio VIVIANE: 13 decessi nel gruppo vaccino anti-HPV e 5 nel gruppo di confronto, mentre secondo la pubblicazione della rivista VIVIANE ci sono stati 14 decessi nel gruppo vaccino anti-HPV e 3 decessi nel gruppo di confronto. Gli autori della revisione Cochrane affermano che “le morti riportate negli studi avevano una causa identificata, e nessuna è stata valutata come dovuta alla vaccinazione”, ma tali giudizi sono di parte, in particolare negli studi sponsorizzati dall'industria, e l'analisi delle morti dovrebbe essere basata su tutti gli eventi. In relazione ai SAE, poiché ci sono stati più SAE e più morti nei dati dei registri rispetto ai dati pubblicati, ci chiediamo perché gli autori della revisione non abbiano incluso questi dati per tutti i loro risultati. Ci chiediamo anche perché tre (forse quattro) studi non siano stati inclusi nelle meta-analisi degli eventi avversi gravi della revisione Cochrane. I direttori editoriali della

Cochrane non hanno preso in considerazione le nostre osservazioni estremamente rilevanti sulla segnalazione incompleta di SAE. Ad esempio, abbiamo scritto che “FUTURE I, FUTURE II e FUTURE III, che includevano in totale 21.441 donne con follow up fino a 4 anni, hanno riportato solo eventi avversi gravi verificatisi entro 14 giorni dopo la vaccinazione”. Sugli eventi avversi sistemici, i direttori editoriali della Cochrane non hanno commentato le nostre critiche alla mancanza di studi, la cui inclusione potrebbe modificare le conclusioni della revisione. Come abbiamo scritto, lo studio PATRICIA ha 7.129 vs 6.557 eventi sistemici che rappresentano di per sé un rischio significativamente aumentato: RR 1,09 (IC 95% 1,07-1,11). Inoltre, gli autori della revisione non hanno affrontato il problema che “eventi avversi generali sollecitati [Cervarix]” sono stati segnalati solo 7 giorni dopo la vaccinazione e “eventi avversi sistemici [Gardasil]” solo 14 giorni dopo la vaccinazione.

5. Sono stati valutati in modo incompleto segnali di sicurezza associati al vaccino

Jørgensen, Gøtzsche e Jefferson BMJ-EBM, 27 luglio 2018

La revisione non ha valutato seriamente segnali di sicurezza associati al vaccino. Gli autori non riportano uno studio del 2017 dell'UMC che ha trovato seri danni dopo vaccinazione anti-HPV, riconducibili alla Sindrome da Tachicardia Posturale Ortostatica (POTS: 526 casi a maggio 2018) e Sindrome Dolorosa Regionale Complessa (CRPS: 168 casi correlati). Gli autori non hanno investigato se gli RCT inclusi riportassero tali sindromi o altri segnali di sicurezza. Invece hanno citato l'EMA, che ha concluso che “non si può stabilire alcuna relazione causale tra POTS, CRPS e vaccini anti-HPV”, in base alla valutazione dei produttori di questi vaccini, che ha incluso solo metà degli RCT eleggibili, usando inoltre strategie di ricerca inadeguate (ad esempio, le ricerche di Sanofi hanno identificato solo 3 dei 26 report danesi di POTS noti all'Agenzia del Farmaco Danese).

Risposta dei direttori editoriali della Cochrane, 3 settembre 2018

Nessuna risposta su questo punto.

Replica di Jørgensen, Gøtzsche e Jefferson, 17 settembre 2018

I direttori editoriali della Cochrane non hanno commentato la nostra sezione sui segnali di sicurezza. Alcuni potenziali danni al sistema nervoso (sindrome da disfunzione autonoma) correlati al vaccino anti-HPV sono stati riportati. Gli autori della revisione avrebbero dovuto usare i dati dei registri per indagare su tali segnali di sicurezza; per esempio, se avessero riassunto i disturbi del sistema nervoso dalla lista di eventi avversi gravi di PATRICIA, avrebbero riscontrato disturbi del sistema nervoso più gravi nel braccio del vaccino anti-HPV rispetto al braccio vaccino anti-epatite A (39/9.319 vs 25/9.325; RR 1.56, IC 95% 0.95-2.58). I risultati della revisione potrebbero essere stati diversi se gli autori avessero incluso eventi avversi gravi sia a livello individuale che di sistema d'organo.

6. Gli autori della revisione avevano conflitti di interesse e sponsor industriali

Jørgensen, Gøtzsche e Jefferson BMJ-EBM, 27 luglio 2018

Gli autori hanno valutato l'impatto della sponsorizzazione industriale senza rilevare differenze significative nell'unico RCT (*ndt. Costa Rica*) “non finanziato dai produttori”. Ma anche questo RCT era finanziato da GSK, dunque la valutazione non ha senso, perché tutti gli RCT erano finanziati dai produttori. Inoltre, molti dei 14 autori del primo protocollo di revisione pubblicato avevano importanti conflitti d'interesse in relazione ai produttori del vaccino. La revisione Cochrane ha solo 4 autori, 3 dei quali avevano questi conflitti un decennio fa. Il primo autore dirige la sorveglianza post-marketing dell'EMA sugli effetti del vaccino anti-HPV negli stati membri dell'UE non-Nordici, finanziata da MSD-Sanofi-Pasteur (SP), coproduttore di Gardasil.

Risposta dei direttori editoriali della Cochrane, 3 settembre 2018

Riguardo il finanziamento del RCT in Costa Rica, dalla dichiarazione dei conflitti di interesse del report dello studio pubblicato su JAMA si evince che lo studio è stato finanziato dal National Cancer Institute (NCI), con il supporto del National Institutes of Health Office for Research on Women's Health e del Ministero della Salute del Costa Rica. Il vaccino per lo studio è stato fornito da GSK tramite un accordo con il NCI (grant N01-CP-11005). Secondo la Cochrane, la revisione è conforme alle politiche dell'organizzazione per la gestione del conflitto di interessi. Al momento della pubblicazione del protocollo (*ndt. 2011*) la Cochrane ha ricevuto dei commenti per cui il team della revisione aveva dei conflitti di interesse finanziari. L'autore principale aveva invitato autori degli RCT con l'obiettivo di aiutare ad ottenere dati non pubblicati. Quando gli autori invitati hanno dichiarato i loro conflitti di interesse sono state fatte delle modifiche al team dei revisori per assicurare la conformità con le politiche interne. In effetti, il professor Arbyn, il primo autore, ha introdotto la sorveglianza post-marketing degli effetti della vaccinazione anti-HPV in Belgio. Il Prof Arbyn non è finanziato né dall'EMA né da ditte che producono il vaccino.

Replica di Jørgensen, Gøtzsche e Jefferson, 17 settembre 2018

Riguardo l'RCT in Costa Rica, oltre a fornire il vaccino (grant N01-CP-11005), GSK ha fornito supporto per gli aspetti dello studio associati alla presentazione per l'approvazione alla commercializzazione (FDA BB-IND 7920). Questo si considera a tutti gli effetti come un finanziamento della ditta. La Cochrane è sicura che gli autori non abbiano conflitti di interesse rilevanti, ma Jørgensen e collaboratori non sono d'accordo. Ad esempio, il primo autore, Prof Arbyn, secondo la revisione Cochrane ha ricevuto finanziamento per viaggi da GSK, MSD e SP fino al 2008. Arbyn è stato sino al 2008 nel comitato consultivo di GSK. Nel 2011 EUROGIN ha finanziato le sue spese di viaggio, e le conferenze EUROGIN sono finanziate da varie aziende con interesse nel cancro cervicale. Nel 2014, l'unità di ricerca di Arbyn, all'Istituto Scientifico di Salute Pubblica Pasteur, ha ricevuto un finanziamento di 48.000 € da MSD-SP (co-produttore del Gardasil) per uno studio di sorveglianza degli effetti del vaccino anti-HPV in Belgio (studio SEHIB). L'unità di Arbyn ha inoltre ricevuto finanziamenti per la ricerca da BD, Bio-Greiner, Abbot e Cepheid per studi di validazione di test sul genotipo dell'HPV (studio VALGENT, finanziamenti valutati rispettivamente in 21.000, 21.000 e 38.000 €). Nel 2018, Arbyn è nel comitato che organizza il programma EUROGIN in cui MSD è sponsor platinum. L'ultimo autore della revisione Cochrane, Dr Markowitz, è sponsorizzato da MSD tramite Medscape.

7. La revisione è stata presentata in maniera acritica ai media e al pubblico

Jørgensen, Gøtzsche e Jefferson BMJ-EBM, 27 luglio 2018

Le relazioni pubbliche sulla revisione sono state acritiche. All'annuncio della revisione, la riunione di commento di esperti terzi ha incluso 6 esperti, tutti del Regno Unito, benché la Cochrane sia un'organizzazione internazionale. Due avevano conflitti d'interesse finanziari con produttori del vaccino, un terzo era responsabile delle vaccinazioni in Public Health England, che promuove i vaccini anti-HPV. Tutti gli esperti si sono espressi lodando la revisione ed efficacia e sicurezza del vaccino, nessuno ha avanzato critiche.

Risposta dei direttori editoriali della Cochrane, 3 settembre 2018

La presentazione al pubblico dei risultati della revisione Cochrane è stata cauta ed equilibrata, ma riconosciamo che potrebbe migliorare la trasparenza quando sono riportate opinioni di esperti esterni. Nessuno degli individui citati è stato cercato o contattato da Cochrane. I nostri team di stampa e comunicazione riconoscono che la fonte di qualsiasi futura "reazione scientifica" alle revisioni pubblicate potrebbe essere resa più esplicita, osservando che queste opinioni rappresentano le prospettive personali e non riflettono le opinioni o le politiche di Cochrane.

Replica di Jørgensen, Gøtzsche e Jefferson, 17 settembre 2018

I direttori editoriali della Cochrane non hanno commentato le nostre note: “Due degli esperti hanno avuto conflitti di interesse finanziari con un produttore di vaccini anti-HPV” e “nessun esperto ha criticato la recensione”. Siamo d’accordo sul fatto che in futuro si dovranno rendere espliciti i conflitti di interesse di chi commenta una revisione Cochrane, ma sottolineiamo che il personale addetto alla comunicazione della Cochrane dovrebbe selezionare solo ricercatori senza conflitti di interesse finanziari.

3. L’opinione dei NoGrazie sulle 7 critiche alla revisione Cochrane

Difficile per chi non abbia condotto ricerca sui vaccini anti-HPV, o più in generale sui vaccini, districarsi tra argomentazioni e contro-argomentazioni che toccano aspetti molto specialistici. L’impressione, comunque, è che le critiche di Jørgensen, Gøtzsche e Jefferson siano alquanto fondate e che le risposte dei direttori editoriali della Cochrane siano per lo meno balbettanti, tanto da lasciare spazio a repliche ancora più affilate da parte dei primi.

Su due punti in particolare i NoGrazie non possono che essere d’accordo con Jørgensen, Gøtzsche e Jefferson:

- Ci sembra evidente che i conflitti di interessi (critica numero 6) non possano non distorcere e indebolire metodi e risultati della revisione Cochrane sul vaccino anti-HPV, come distorcono e indeboliscono qualsiasi altra ricerca o revisione sistematica. Su questo punto i NoGrazie hanno pubblicato, nelle 62 newsletter che precedono questa, abbondanti prove, derivanti da centinaia di analisi su studi dai disegni più diversi e sugli argomenti più disparati. Si tratta di una letteratura talmente convincente che il dibattito dovrebbe ormai concentrarsi non sul dubbio se i conflitti di interessi possano o meno influenzare metodi e risultati di una ricerca, ma su come prevenire o gestire, se la prevenzione dovesse rivelarsi impossibile, i conflitti di interessi e le loro conseguenze dannose.
- Collegato al precedente, ci sembra di poter dare ragione a Jørgensen, Gøtzsche e Jefferson sull’uso dei media per informare il pubblico (critica numero 7). Quando finanziano una ricerca, e in particolare se si tratta di ricerche su prodotti che possono diventare dei successi commerciali, le multinazionali del farmaco, e di qualsiasi altro dispositivo sanitario, pianificano in anticipo la campagna promozionale, per la quale possono usare i propri uffici di pubbliche relazioni e/o ditte esterne specializzate. E le moderne pubbliche relazioni usano sempre più spesso strumenti e metodi che, idealmente, lasciano poche tracce o addirittura nessuna. Ciò che il pubblico vede o legge su media di ogni tipo (perché le campagne promozionali sono sempre multi-mediatiche), spesso non è altro che un copia incolla, letterale o con piccole modifiche, delle veline preparate dagli esperti di pubbliche relazioni al soldo dell’industria. Purtroppo molti ricercatori di studi finanziati dall’industria si prestano ad essere attori di attività promozionali; molti, probabilmente, senza rendersene nemmeno conto, esattamente per gli stessi meccanismi per i quali anche il pubblico pensa di ricevere informazioni indipendenti.

Ci dispiace dover constatare che anche la Cochrane sembra non essere immune da questi problemi. Se riconoscerà che esistono e prenderà le necessarie misure per evitarli (alcune richieste proprio da Gøtzsche), la Cochrane continuerà ad essere per medici e operatori sanitari fonte di informazioni utili per la pratica clinica e di salute pubblica. Ma se continuerà come se nulla fosse, spazzando semplicemente questa polvere sotto un tappeto, sarà la sua fine come fonte di informazioni indipendenti da interessi commerciali.