- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 13.59.61.119 Sun, 28 Apr 2024, 20:39:05

Dalla letteratura

In collaborazione con l'Associazione Alessandro Liberati – Network Italiano Cochrane
www.associali.it

Trasparenza: lezioni di disegno

Gli studi clinici di fase III di nuovi farmaci oncologici sono studi ben fatti sul piano formale. Tuttavia nascondono una serie di ambiguità che di per sé non alterano la correttezza dello studio né la veridicità dei risultati, ma che sono finalizzate a dimostrare una differenza statisticamente significativa a favore del trattamento sperimentale e, comunque, ad amplificarla. Così alla Riunione Annuale 2013 dell'Associazione Alessandro Liberati – Network Italiano Cochrane, Paolo Bruzzi (Unità di Epidemiologia clinica e sperimentazioni, Istituto nazionale per la ricerca sul cancro, Genova) ha iniziato la sua relazione che potremmo paragonare ad una perizia anatomopatologica del disegno dei trial clinici randomizzati di ultima generazione sponsorizzati dall'industria in ambito oncologico.

Lo scopo ultimo di questi studi clinici è valutare positivamente gli effetti della terapia sperimentale messa a confronto con la terapia standard per arrivare alla registrazione del nuovo farmaco, preferibilmente nei tempi più brevi. Il disegno degli studi deve soddisfare una serie di criteri al fine di garantire che i risultati differiscano dalla verità solo per effetto del caso (validità interna) e siano replicabili in popolazioni, ambienti e tempi diversi da quelli in cui è stata condotta la sperimentazione clinica (validità esterna). Per quanto concerne la validità interna, i disegni degli trial clinici sponsorizzati dall'industria sono ineccepibili, sono di alta qualità statistica e accettabilità, e non si identificano *bias* nella conduzione. Le anomalie emergono quando si prova a guardare meglio al di là dei criteri valutativi adottati per dimostrare la correttezza e la trasferibilità dei risultati nel mondo reale.

Una prima anomalia, ha spiegato Bruzzi, viene dalla scelta dell'obiettivo primario che deve dimostrare il beneficio del trattamento. Dimostrare la presenza di un beneficio significa rifiutare l'ipotesi nulla secondo la quale i due interventi sanitari confrontati sono di pari efficacia. Tuttavia, negli studi oncologici di fase III l'ipotesi nulla è alquanto improbabile perché essenzialmente si sperimentano farmaci che si presuppone abbiano una minima efficacia clinica già dimostrata negli studi preclinici e in quelli di fase II o in trial di altri farmaci con lo stesso meccanismo. Quindi il problema non è tanto dimostrare se c'è una differenza statisticamente significativa ($p<0,005$) ma piuttosto valutare se c'è una differenza clinicamente rilevante.

Spesso l'industria adotta dei trucchi per dimostrare una differenza più ampia e nel più breve tempo possibile (cosa non da poco visto che anticipare di sei mesi la registrazione di un farmaco si traduce in un grosso guadagno per l'industria). Il primo trucco è disegnare trial sovradimensionati rispetto alla necessità di dimostrare la presenza di un beneficio clinicamente rilevante: in questo modo, per calcoli esclusivamente statistici, differenze anche di piccole dimensioni risultano significative. Bruzzi porta come esempio i primi tre studi clinici pubblicati degli inibitori dell'aromatasi nel carcinoma della mammella precoce che hanno arruolato rispettivamente 4270, 5187 e 6200 pazienti.

Un secondo trucco è scegliere l'endpoint più efficiente dal punto di vista statistico. Se lo scopo del trattamento vuole essere migliorare la quantità o la qualità della vita, andrebbe scelto come endpoint primario la sopravvivenza globale che è l'unico endpoint in grado di definire realmente l'efficacia del trattamento, oppure il QoL Score che misura la qualità di vita o il numero di anni di vita aggiustati per qualità di vita (Qaly). Spesso invece l'industria adotta endpoint surrogati (anche non validati), quali la sopravvivenza libera da progressione, la sopravvivenza libera dalla malattia, la sopravvivenza libera da recidiva o il tasso di risposta. L'interesse per questi endpoint surrogati è duplice. Il primo è che essi massimizzano le differenze tra due bracci di studio e quindi rendono statisticamente significative le differenze oppure sovradimensionano l'efficacia del trattamento. Il secondo motivo di interesse è che anticipano di molto la risposta, fino a tre, quattro mesi.

Inoltre, l'utilizzo degli endpoint surrogati viene rafforzato dal *cross over progression*. Se infatti ad una analisi intermedia viene osservato precocemente un beneficio del trattamento, per apparenti ragioni umanitarie viene acconsentito il *cross over progression*, cioè il passaggio dei pazienti del braccio di controllo a quelli del trattamento sperimentale. Ma in questo modo non si potrà mai sapere se il trattamento sperimentale ha un effetto sulla sopravvivenza globale perché tutti i pazienti prima o poi hanno assunto il nuovo trattamento.

Infine, un terzo trucco è l'uso intensivo delle analisi *ad interim* che ad una non appropriata analisi statistica dei risultati basata sulla regressione della mediana tendono a produrre una sovrastima dell'efficacia del trattamento. L'hazard ratio (il rapporto tra l'incidenza dell'endpoint esaminato nei due bracci in diversi momenti dello studio) può essere ingannevole perché non è costante per tutta la durata dello studio: l'effetto positivo del farmaco sperimentale rispetto al controllo può crescere fino a un massimo per poi decrescere fino ad annullarsi. Statisticamente, analisi intermedie tenderanno quindi a sovrastimare l'hazard ratio dell'efficacia del trattamento. Tornando ai tre studi clinici sugli inibitori dell'aromatasi nel carcinoma precoce della mammella è singolare che l'analisi intermedia sia stata fatta dopo due anni e mezzo del follow-up per un trattamento di cinque anni, che lo studio sia stato interrotto per fare precocemente il cross over dei pazienti del gruppo di controllo. Questo ha comportato che alla valutazione della positività dei risultati siano stati mascherati i dati sulla tossicità e sulla mortalità per il semplice fatto che, seppure in ritardo, i pazienti del gruppo di controllo hanno seguito il medesimo trattamento del gruppo del farmaco sperimentale.

I trial oncologici di ultima generazione sono dunque privi di macroscopici difetti dal punto di vista statistico e metodologico ma sono disegnati per massimizzare la probabilità di trovare una differenza significativa e di produrre sovrastime di efficacia del trattamento aumen-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 13.59.61.119 Sun, 28 Apr 2024, 20:39:05

tando le dimensioni dello studio, focalizzandosi sugli endpoint surrogati e/o le analisi *ad interim*, ponendo l'attenzione sugli effetti precoci in cui è prevedibile che l'effetto sarà massimo. Tutto questo, ha sottolineato Bruzzi, produce delle sovrastime del beneficio che vengono adeguatamente pubblicizzate ma che forniscono una visione distorta della vera efficacia clinica del trattamento sperimentale. Il problema è che queste anomalie non sono considerate dalle autorità regolatorie e influenzano il processo autorizzativo favorendo la registrazione di nuove terapie dai benefici limitati e dagli alti costi.

Le soluzioni? Bruzzi sostiene che la soluzione migliore sia puntare a trial indipendenti e a una più forte capacità di negoziare tra le agenzie regolatorie, la comunità scientifica e le aziende farmaceutiche. Inoltre andrebbero corretti, già in sede di programmazione dello studio, i criteri di analisi alzando il "livello dell'asticella" di efficacia richiesta per l'approvazione di un farmaco oltre la quale si concretizzi un vantaggio concreto, tangibile per il paziente.

La ricerca tra condivisione e protezione della paternità del dato

In tema di condivisione dei dati della ricerca, alla Riunione Cochrane, Giuseppe Traversa (Centro Nazionale di Epidemiologia, Istituto Superiore di Sanità) ha tenuto a distinguere tra questioni inoppugnabili e indiscutibili, come l'obiettivo della necessità di trasparenza, e questioni su cui invece vale la pena approfondire ancora la discussione, come per esempio il rapporto tra obiettivi e mezzi, in particolare i mezzi specifici attraverso i quali si vogliono perseguire gli obiettivi.

La premessa è lapalissiana: «maggiore trasparenza è sempre meglio che minore trasparenza». Nella ricerca scientifica, i risultati attesi di una maggiore trasparenza dei dati sono: evitare il bias di pubblicazione; mettere in evidenza (e correggere) alcuni errori; ridurre i bias dei conflitti di interesse; e (in alcuni casi) mettere in evidenza dei falsi o delle condotte scorrette.

L'aspetto essenziale della questione, ha proseguito Traversa – su cui in effetti non dovrebbe più esserci discussione – è "pubblicare tutto", come d'altronde riporta la Dichiarazione di Helsinki laddove sottolinea che ricercatori, autori, sponsor, editori hanno l'obbligo etico di pubblicare e diffondere tutti i dati della ricerca, in modo completo e accurato e quindi anche pubblicare i risultati negativi.

Il problema allora si pone sulla modalità di pubblicazione e sull'accesso ai dati. E l'accesso ai dati può essere distinto tra: quello previsto dalle norme, dal regolatorio (che non è mai problematico); quello di tipo non problematico; un accesso ai dati che può invece essere problematico.

È previsto infatti che i comitati etici e le agenzie regolatorie possano accedere a tutti i dati per ripercorrere lo studio e la ricerca e rianalizzare i dati stessi. Accesso questo che non crea alcun problema. Così come non crea problema il fatto che le riviste scientifiche chiedano e ottengano l'accesso ai dati e, in presenza di risorse sufficienti, chiedano anche la rianalisi dei dati. Laddove quindi si abbia collaborazione tra *principal investigator*, che ha condotto e completato lo studio, e ricercatore (singoli individui, associazioni, società scientifiche) l'accesso ai dati non è mai problematico, rispettandosi proprio la natura fondamentale delle attività di ricerca che è una natura appunto collaborativa. L'accesso ai dati risulta al contrario problematico quando è richiesto senza il consenso del ricercatore che ha condotto lo studio, e quindi in assenza di collaborazione.

Dietro quest'ultimo punto sembra esserci l'idea, verso la quale Traversa ha espresso perplessità e scetticismo, che l'accesso aggiuntivo ai dati di un singolo ricercatore sia in grado di «scoprire la verità». Quando, invece, la presenza di dati discrepanti è parte integrante della ricerca scientifica, ricerca condotta anche perfettamente in buona fede da gruppi di qualità; e la rianalisi dei dati può inoltre portare ad una accuratezza minore rispetto all'originale. Traversa, a questo proposito, ha ripercorso velocemente due casi emblematici della letteratura scientifica: quello dello studio di Berry et al. (**N Engl J Med 2005; 353: 1784-92**) sugli effetti dello screening e della terapia adiuvante sulla mortalità per tumore della mammella e la metanalisi di Kemmeren et al. sui contraccettivi orali di terza generazione e il rischio di trombosi venosa profonda (**BMJ 2001; 323: 131-4**). La conclusione per entrambi i casi è che se anche qualcuno avesse rianalizzato i dati non si sarebbero risolte le questioni di discrepanza dei risultati e di bias emerse negli studi. Molto spesso, l'unico modo per risolvere alcune incertezze o ottenere ulteriori dati è quello di effettuare nuovi studi, non di rianalizzare i dati di un unico database disponibile.

Traversa infine si è chiesto se concentrandosi solo su alcuni aspetti dell'accesso o meno ai dati, non si perda di vista una realtà macroscopica: in Italia, come in altri paesi europei, non si accede alla gran parte dei dati pubblici. L'esperienza dell'FDA, per esempio, è straordinaria, perché consente di accedere ai dati della segnalazione spontanea, ma in Italia non si accede normalmente né ai dati delle dimissioni ospedaliere, né a quelli del monitoraggio delle prescrizioni. L'Istituto Superiore di Sanità – per esempio – non ha più l'accesso ai dati delle prescrizioni, pur avendo curato per più di dieci anni la pubblicazione dei dati OSMED.

In conclusione, quando si hanno dei dubbi su studi o dati questi vanno sollevati con forza in tutte le sedi preposte, a cominciare dalle riviste scientifiche. Ma chi deve risolvere tali dubbi non sono i singoli, bensì le Istituzioni che hanno il compito di verificare, controllare e richiedere nuovi dati se necessari. In ambito di farmaci, sono in particolare le agenzie regolatorie che di fronte ad un qualsiasi dubbio sollevato da parte di ricercatori o riviste scientifiche hanno per prime il dovere di riprendere in mano i dati ed entrare nel merito. Dovere che Traversa attribuisce anche alle riviste scientifiche.

La trasparenza è fondamentale; i ricercatori dovrebbero essere liberi di analizzare e pubblicare, e non pubblicare tutti i dati disponibili non è assolutamente etico; la collaborazione è importante e necessaria: l'open access ai dati non è un'alternativa alla collaborazione; la rianalisi dei dati senza l'accordo del *principal investigator* dovrebbe essere ad appannaggio esclusivo delle agenzie regolatorie.