- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.220.59.69 Wed, 01 May 2024, 12:56:09

Dalla letteratura

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

Le ambiguità dell'EMA sulla trasparenza della ricerca: nessun dorma…

I dati degli studi clinici dovrebbero essere pubblicamente disponibili? Il mondo della ricerca indipendente ha sempre chiesto a gran voce questa disponibilità, evidenziando i ben noti rischi legati alla pubblicazione selettiva dei risultati. Negli ultimi mesi ci sono state a questo riguardo delle importanti novità, che provo a sintetizzare di seguito per chi avesse perso le precedenti puntate.

In Europa c'è stata una importante novità a livello legislativo: la vecchia Direttiva comunitaria del 2001 sugli studi clinici sarà presto sostituita da un Regolamento approvato lo scorso aprile, che sarà direttamente applicabile in tutta l'UE e che finalmente prevede la registrazione di tutti gli studi in un database europeo a partire dal 2016 e la loro pubblicazione entro un anno dalla loro conclusione[1]. Una combattiva parlamentare di Bruxelles che ha fatto da "rapporteur" (ha gestito in prima persona lo sviluppo della proposta di Regolamento)[2] e gruppi di ricercatori indipendenti[3,4] hanno contribuito in modo importante a questo risultato.

La European Medicines Agency (EMA) sembrava aver anticipato questo orientamento più trasparente già nel 2010 quando, in risposta a critiche ricevute dal Mediatore Europeo[5] (Ombudsman, una sorta di difensore civico in ambito comunitario), cambiò la sua politica per quanto riguarda la divulgazione dei clinical study reports (CSR) rendendoli disponibili su richiesta[6]. Un buon esempio di quanto ciò possa essere utile alla ricerca è rappresentato dalla recente revisione Cochrane sugli antivirali nell'influenza, realizzata usando tutti i dati dei CSR e non solo i dati che gli sponsor hanno deciso di pubblicare (per la cronaca, i risultati di questa revisione indicano che l'efficacia dei trattamenti è limitata ed è inferiore a quanto fosse mostrato prima attraverso gli studi pubblicati)[7]. L'EMA nel 2013 aveva promosso un'ulteriore estensione di questo principio di trasparenza, proponendo la disponibilità dei CSR in modo proattivo, indipendentemente da richieste specifiche[8]. Un contesto particolarmente favorevole a questo orientamento sembrava, inoltre, definito dalla decisione della Corte di Giustizia Europea, che nel novembre 2013 aveva rigettato in prima istanza le richieste delle aziende farmaceutiche AbbVie e Intermune, che avevano citato in giudizio l'EMA in base all'assunto che con questa nuova policy avrebbe favorito il rilascio di dati ritenuti commercialmente sensibili[9].

Tutto bene dunque? Purtroppo no: il mese scorso l'EMA ha annunciato tre sostanziali modifiche alla promessa politica di pubblicazione proattiva dei dati[10]: 1) i richiedenti dovranno sottoscrivere dei "termini di utilizzo", riconoscendo che l'informazione è protetta da copyright e può essere considerata commercialmente sensibile, e accettando di fatto di poter essere citati in giudizio nei casi in cui si riscontrassero violazioni in tal senso; 2) le informazioni saranno rese disponibili attraverso report modificati dalle aziende, nei quali alcuni dati potranno essere espunti se ritenuti commercialmente sensibili (ad esempio, su metodi statistici "innovativi" e su endpoint "esplorativi" su nuovi utilizzi); 3) i ricercatori non potranno scaricare e salvare i dati, che saranno visibili solo "a schermo", e non potranno neanche fotografarli, per cui tali dati saranno pressoché inutilizzabili. Questo triplo salto mortale all'indietro è particolarmente sorprendente se si considera il contesto favorevole descritto prima; le stesse ditte AbbVie e Intermune avevano oramai ritirato la loro causa legale contro l'EMA[11]. I maligni dicono che questo ritiro sarebbe stato tuttavia preceduto da un accordo sottobanco per modificare la politica sui dati nel modo appena descritto[12], e che sarebbe stato favorito dalla presenza di un nuovo capo degli affari legali dell'EMA, non a caso proveniente dal mondo dell'industria farmaceutica[13].

Qual è la situazione adesso? Grandi proteste si sono ovviamente levate non solo dal mondo della ricerca, ma anche dall'Ombudsman europeo, che ha inviato una lettera al Direttore dell'EMA, Rasi, esprimendo preoccupazione per ciò che ridurrebbe (invece che aumentare, come sostenuto da Rasi) il diritto dei cittadini europei a un'informazione trasparente[14]. Nella sua risposta Rasi ha ribadito – senza fornire argomenti specifici a supporto – il suo punto di vista, secondo cui le nuove regole aumenterebbero la trasparenza cercando allo stesso tempo di soddisfare principi o richieste promossi dalla Commissione Europea di protezione dei dati commercialmente sensibili in base agli accordi internazionali in essere (ad esempio, il TRIPS agreement)[15]. L'Ombudsman ha quindi inviato a stretto giro una lettera al presidente della Commissione UE, Barroso, per ottenere chiarimenti su quali contatti siano intercorsi tra la Commissione e l'EMA (per capire se ci possano essere effettivamente state delle influenze della Commissione sul cambio di strategia all'EMA)[16]. Nel frattempo, la pressione di gruppi di ricercatori a livello internazionale ha prodotto una serie di lettere nelle quali si chiede con forza all'EMA di rivedere le sue posizioni[17,18].

Le varie proteste e preoccupazioni hanno avuto effetto? Apparentemente sì, visto che nella riunione

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.220.59.69 Wed, 01 May 2024, 12:56:09

del Management Board dell'EMA del 12 giugno scorso (che avrebbe dovuto ratificare il passo indietro sulla trasparenza) sembra essere stato accettato quello che può essere definito come principio di "scaricabilità" dei dati, o di un loro utilizzo effettivo piuttosto che possibile solo in teoria[19]. Basterà alla sanità pubblica per cantare vittoria? Bisognerà vedere come questo principio, enunciato in un comunicato stampa, sarà tradotto nei documenti ufficiali che dovrebbero essere presto disponibili. Dati i trascorsi, bisognerà che la comunità scientifica resti con gli occhi bene aperti, come ha scritto l'Ombudsman in un'ulteriore successiva replica[20], e anzi torni a dare battaglia sugli altri due elementi chiave di una politica trasparente solo nelle parole di chi la difende. In particolare:

- i dati scientifici, ottenuti grazie alla partecipazione dei cittadini agli studi, rappresentano un bene pubblico, sono di pubblico interesse e non possono essere considerati come oggetto di copyright e soggetti a termini di utilizzo e minacce di ritorsioni legali[21,22]. Gli accordi commerciali come il TRIPS proteggono giustamente i detentori di brevetto dall'uso dei propri dati da parte di competitori che vogliano utilizzarli per la registrazione dei loro prodotti (concorrenza sleale), come specificato dall'articolo 39.3[23]; ma questo tipo di dispute viene affrontato nell'ambito dell'Organizzazione Mondiale del Commercio (WTO) e dare una interpretazione restrittiva al concetto di protezione di dati scientifici che riguardano la salute va contro ciò che è specificato nello stesso articolo 39.3, quando si cita la necessità di utilizzo dei dati per la protezione dei cittadini. Nella sua risposta all'Ombudsman, il direttore dell'EMA ha fatto riferimento a pressioni della Commissione Europea per rimanere aderenti a questi accordi ma, per i motivi appena esposti, sembra improbabile che la Commissione possa aver esercitato simili pressioni in base al proprio ruolo. È invece evidente come delle pressioni siano state esercitate dalle lobbies interessate[24,25].
- La modifica dei CSR da parte delle ditte (ad esempio sulla scelta degli esiti, o sulle analisi statistiche) non è giustificabile dal punto di vista della salvaguardia di dati commercialmente sensibili. Un doppio binario – l'esistenza di CSR sui quali l'EMA decide per la registrazione dei farmaci e di altri CSR rivisti per i ricercatori – sembra solo offrire la possibilità agli sponsor di fornire dati addomesticati alla comunità scientifica e ai decisori, sottraendo i dati originali agli occhi "indiscreti" dei ricercatori indipendenti.

A proposito di occhi, serve mantenerli bene aperti[26]? Può darsi, a giudicare dagli esiti – pur non del tutto soddisfacenti – della riunione dell'EMA del 12 giugno, nella quale non si è potuto far finta che l'Ombudsman, anche opportunamente stimolato da vari gruppi di ricercatori (da AllTrials[18] a ISDB/HAI & C[17] e altri[27]), non abbia detto niente. Restare vigili può essere importante, come suggerisce anche la recente esperienza dell'approvazione del nuovo Regolamento UE sui trial. Magari anche un po' di garbata ironia, come quella di ricercatori tedeschi dell'Institute for Quality and Efficiency in Health Care (che sul loro sito hanno rappresentato la situazione con una serie di immagini da non perdere[28]), può servire a diffondere e rafforzare la consapevolezza che le decisioni che tra poco l'EMA dovrà ratificare sono molto importanti e possono essere influenzate e maggiormente orientate alle istanze della sanità pubblica. Quindi… nessun dorma!

Bibliografia

1. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/05/news_detail_002112.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
2. http://www.gleniswillmott.eu/delight-at-overwhelming-vote/
3. http://www.alltrials.net/petition/
4. english.prescrire.org/en/79/207/46302/3315/3303/SubReportDetails.aspx
5. http://www.ombudsman.europa.eu/cases/draftrecommendation.faces/en/4883/html.bookmark
6. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2010/11/news_detail_001158.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
7. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ, Spencer EA, Onakpoya I, Mahtani KR, Nunan D, Howick J, Heneghan CJ. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 4. Art. No.: CD008965. DOI: 10.1002/14651858.CD008965.pub4.
8. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/11/news_detail_001662.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
9. http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/HTML/?uri=CELEX:62013CO0389
10. Torjesen I. European drug agency backtracks on plan to give researchers access to clinical trial reports. BMJ 2014;348:g3432 . http://www.bmj.com/content/348/bmj.g3432
11. Dyer C. Drug company drops case after EMA agrees to redactions in some documents to be published. BMJ 2014;348:g2632. http://www.bmj.com/content/348/bmj.g2632
12. Doshi P. EMA policy on transparency is "strikingly" similar to deal struck with drug company, say experts. BMJ 2014; 348: g3852.
13. http://openmedicineeu.blogactiv.eu/2014/05/23/transparency-why-the-change-in-ema-policy/
14. http://www.ombudsman.europa.eu/en/press/release.faces/en/54348/html.bookmark
15. http://www.ombudsman.europa.eu/en/resources/otherdocument.faces/en/54537/html.bookmark
16. http://www.ombudsman.europa.eu/resources/otherdocument.faces/en/54531/html.bookmark
17. http://english.prescrire.org/en/79/207/46302/3553/3303/SubReportDetails.aspx
18. http://www.alltrials.net/news/ema-data-sharing-policy-could-put-transparency-at-risk/
19. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/06/news_detail_002124.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
20. http://www.ombudsman.europa.eu/en/resources/otherdocument.faces/en/54540/html.bookmark
21. http://scholarship.law.duke.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=2749&context=faculty_scholarship
22. http://blogs.plos.org/speakingofmedicine/2014/05/30/emas-new-data-release-policy-promoting-transparency-expanding-pharma-control-data/
23. http://www.wto.org/english/docs_e/legal_e/27-trips_04d_e.htm
24. http://www.efpia.eu/mediaroom/118/44/EFPIA-Response-to-EMA-Consultation-on-the-Publication-and-Access-to-Clinical-Trial-Data
25. http://www.plos.org/wp-content/uploads/2014/05/PhRMA_Comments_to_USTR_on_TTIP.pdf
26. http://blogs.bmj.com/bmj/2014/06/13/tom-jefferson-and-peter-doshi-emas-double-u-turn-on-its-peeping-tom-policy-for-data-release/
27. http://www.bmj.com/tamiflu/ombudsman/rr/699982
28. Just look, but don't touch: EMA terms of use for clinical study data are impracticable. Available at: https://www.iqwig.de/en/press/ema_use_of_study_data.6118.html

Giulio Formoso
Agenzia Sanitaria e Sociale, Regione Emilia-Romagna

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.220.59.69 Wed, 01 May 2024, 12:56:09

Screening mammografico: una storia senza fine?

Sullo screening mammografico si sono da anni concentrate le speranze di ottenere una diminuzione della mortalità per il tumore della mammella. Il tumore della mammella, una vera "epidemia", così definita già dagli anni '90 dai movimenti delle donne: in effetti, in Italia si stimano circa 46.900 nuovi casi nelle donne e 1100 nuovi casi negli uomini[1], in USA più di 290.000 nuovi casi tra invasivi e *in situ*. Il tumore della mammella è responsabile di 522.000 decessi ogni anno nel mondo.

Negli anni, i dati sullo screening mammografico sono andati accumulandosi e sono state organizzate diverse campagne di informazione verso le donne. Purtroppo il problema della sovradiagnosi e del sovratrattamento ha minato i dati sull'efficacia dello screening. L'informazione però è stata per lo più poco attenta a presentare il rapporto tra benefici e rischi, producendo così più false rassicurazioni che decisioni consapevoli. Alcune indagini di qualche anno fa hanno evidenziato come gli opuscoli e i siti internet non fornissero tutte le informazioni necessarie a prendere una decisione[2,3].

Le revisioni Cochrane del 2011 e del 2013 hanno proposto una meno ottimistica lettura dei dati disponibili e animato di nuovo il dibattito tra favorevoli e contrari[4].

Nel 2014 vengono pubblicati due nuovi interessanti articoli. Il primo sul *New England Journal of Medicine*, che riporta i risultati di un percorso di Health Tecnology Assessment promosso dalla Conferenza dei Ministeri della Salute dei cantoni svizzeri, dalla Swiss Medical Association e dalla Swiss Academy of Medical Sciences[5]. Un gruppo multidisciplinare ha valutato tutte le prove disponibili e ha richiamato l'attenzione su tre punti:

1. il dibattito sullo screening mammografico si basa su studi datati: l'ultimo studio clinico è del 1991;
2. alla luce dei fatti, i danni dello screening mammografico superano i benefici. Alla mammografia è sì riconosciuta una riduzione della mortalità da cancro alla mammella di circa il 20%, tuttavia bisogna tener accuratamente conto del problema della sovradiagnosi e del successivo sovratrattamento;
3. Uno studio recente dimostra che le donne pensano che la mammografia riduca il rischio o mortalità o sovrastimano i risultati con attese ottimistiche. Questo conferma la scarsa informazione ancora esistente e le decisioni non consapevoli che sostengono le scelte.

La commissione ha concluso che al momento è inutile investire in ulteriori programmi di screening e che quelli in atto vadano a esaurirsi nei prossimi anni.

Un mese più tardi circa, *The British Medical Journal* richiama questo studio con un editoriale nel quale ricorda che un analogo gruppo di lavoro nel Regno Unito – l'Indipendente UK Panel sullo screening mammografico – è giunto a risultati sovrapponibili sottolineando l'identica preoccupazione sul tema della sovradiagnosi e del sovratrattamento[6].

E le donne in tutto ciò? Le donne subiscono i danni di un'informazione non corretta e di un eccesso di ottimismo che confondendo diagnosi precoce e prevenzione ha fatto loro credere che questo tumore potesse essere facilmente sconfitto. Le donne non hanno spesso voce in capitolo, come nel caso del gruppo di lavoro svizzero dove non erano direttamente coinvolte, e quando coinvolte ammettono la grande disparità tra quello che si sa, le incertezze ancora presenti e l'ignoranza diffusa da parte della popolazione femminile sul tema.

Certo, affrontare ora il tema è difficilissimo. Da un punto di vista "politico" poco conveniente [quale decisore sanitario si prenderebbe la responsabilità di togliere un servizio come questo?], da un punto di vista della popolazione è problematico superare il muro del potente slogan "meglio prevenire che combattere", da un punto di vista dei clinici e ricercatori è impossibile pensare di proporre un nuovo studio clinico: per i tempi richiesti, la specificità del quesito (dov'è l'incertezza?), forse la difficoltà di coinvolgimento delle donne. Pragmaticamente le donne della National Breast Cancer Coalition[7] fanno informazione su benefici e rischi della mammografia, hanno accettato il modesto vantaggio degli screening e hanno deciso di investire tutte le speranze e tutti i finanziamenti nella ricerca, anche quella di base per un vaccino, per capire e sconfiggere a monte le cause della "epidemia"[8], obiettivo da raggiungere entro il 2020.

E allora? Allora la strada non può essere che quella di monitorare i servizi in modo da fornire il meglio possibile e ragionare sui dati che man mano si accumulano, cercare in tutti i modi di proporre un'informazione equilibrata e corretta coinvolgendo di più e meglio le donne, scoraggiare, soprattutto, il fai da te delle donne e dei vari clinici che ripropongono "simil screening" travestendoli con altri fantasiosi nomi. Da questo punto di vista non si può non ricordare il lavoro che il GISMa (Gruppo Italiano Screening Mammografico) sta da anni effettuando nell'interesse delle donne e della pubblica salute con gruppi di lavoro che si occupano di tutti i temi caldi dello screening. Non altrettanto si può dire per altri gruppi, fondazioni e associazioni che ancora continuano a proporre tramite brochure, siti e pubblicazioni varie un uso sfrenato, e lontano da ogni evidenza, di ogni sorta di indagine diagnostica per il tumore della mammella.

Paola Mosconi
Laboratorio per il Coinvolgimento dei cittadini in sanità
IRCCS-Istituto Mario Negri

Bibliografia

1. I numeri del Cancro in Italia, 2013. Brescia: Intermedia Editore, 2013.
2. http://tinyurl.com/nnldrlz
3. Eysenbach G. Websites on screening for breast cancer: "infodemiology" studies have surely had their day. BMJ 2004; 328: 769-70.
4. Zwahlen M, D'Avanzo B, Egger M, et al. Women's perception of the benefits of mammography screening: population-based survey in four countries. Authors' response. Int J Epidemiol 2004; 33: 1-2.
5. Gøtzsche PC, Jørgensen K. Screening for breast cancer with mammography. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 6. Art. No.: CD001877.
6. Biller-Andorno N, Jüni P. Abolishing mammography screening programs? A view from the Swiss Medical Board. N Engl J Med 2014; 370: 1965-7.
7. National Breast Cancer Coalition, http://www.breastcancerdeadline2020.org/homepage.html
8. Elmore JG, Harris RP. The harms and benefits of modern screening mammography. BMJ 2014; 348: g3824.