

## I dati delle sperimentazioni cliniche accessibili a tutti? Il punto di vista del regolatorio

### AUTORI:

**Hans-Georg Eichler**, Senior Medical Officer, Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) Londra, Regno Unito; **Eric Abadie**, Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) Saint-Denis, France; **Alasdair Breckenridge**, Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), Londra, Regno Unito; **Hubert Leufkens**, Medicines Evaluation Board (CBG-MEB), Den Haag, Paesi Bassi; **Guido Rasi**, Direttore Esecutivo Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) Londra, Regno Unito.

Questo articolo commenta quello a firma di Peter Doshi e altri pubblicato sul Policy Forum di PLoS Medicine dal titolo: "[La necessità assoluta della condivisione dei rapporti degli studi clinici: raccomandazioni dal caso Tamiflu](#)".

Peter Doshi e colleghi descrivono la loro esperienza nel tentativo, non riuscito, di avere accesso ai rapporti degli studi clinici dei produttori di Tamiflu e sfidano l'industria a giustificare la loro attuale posizione in merito alla riservatezza dei dati degli studi clinici randomizzati (RCT).

---

In questo numero di PLoS Medicine, Doshi e colleghi sostengono che i rapporti completi delle sperimentazioni cliniche dei farmaci autorizzati dovrebbero essere resi disponibili al pubblico per consentire una rivalutazione indipendente dei benefici e dei rischi dei farmaci.

Proponiamo un commento alla loro richiesta di accessibilità dei dati, presentando il punto di vista del regolatorio Europeo.

Ai fini di questa discussione, intendiamo "rapporti di studi clinici" non solo il protocollo, le tabelle riassuntive e le figure della maggior parte degli studi randomizzati controllati (RCT), ma anche l'intero set di dati "grezzi", compresi i dati del paziente. Circoscriviamo la discussione ai dati relativi ai farmaci per i quali è stata completata la procedura di valutazione rischio-beneficio.

### **PERCHÉ I DATI DELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE DOVREBBERO ESSERE ACCESSIBILI A TUTTI**

In primo luogo, siamo d'accordo con Doshi e i colleghi sul fatto che i dati degli studi clinici non dovrebbero essere considerati informazioni commerciali confidenziali; la maggior parte dei pazienti che decide di sottoporsi a studi clinici lo fa secondo il presupposto di contribuire alla ricerca scientifica, e la "non-divulgazione dei risultati completi dei trial mina la filantropia" <sup>[1]</sup>.

I potenziali benefici per la salute pubblica della (ri-)analisi indipendente dei dati non sono messi in discussione e, in una società aperta, gli sponsor delle sperimentazioni e il regolatorio non hanno il monopolio della analisi e della valutazione dei risultati degli studi sui farmaci. Tuttavia, devono essere chiare le diverse responsabilità in capo alle autorità regolatorie e ai ricercatori indipendenti. Le prime, a differenza degli accademici, sono legalmente obbligate a prendere decisioni tempestive sulla disponibilità dei farmaci per i pazienti, anche in condizioni di incertezza.

Al di là dei meriti della meta-analisi indipendente, intravediamo altri vantaggi potenzialmente più importanti derivanti dalla divulgazione al pubblico dei dati grezzi delle sperimentazioni cliniche. Ad esempio, i dataset degli RCT hanno consentito lo sviluppo di modelli predittivi per indirizzare i pazienti ai trattamenti appropriati <sup>[3]</sup>, <sup>[4]</sup>. Facendo un ulteriore passo avanti su questa teoria, si

possono prevedere sistemi di apprendimento automatico che permettano ai medici di incrociare la cartella clinica di un paziente direttamente con i dati degli RCT e degli studi osservazionali per orientarsi così su scelte terapeutiche migliori e personalizzate (L. Perez-Breva, comunicazione personale).

Per sostenere la scienza e la ricerca nel campo dell'intelligenza artificiale, in grado di sviluppare e testare queste applicazioni, sono necessari dataset di grandi dimensioni e ricchi di informazioni. Lo sviluppo di tali strumenti di solito non è sentito come una priorità, e spesso va al di là delle capacità e delle risorse, anche delle più grandi aziende farmaceutiche. Questi sforzi potrebbero meglio attecchire in un ambiente che inviti la ricerca ad opera di soggetti diversi dagli attuali stakeholders <sup>[5]</sup>. Rendere disponibili alla ricerca database completi è un modo per aprire la ricerca sanitaria.

#### **PERCHÉ I DATI DEGLI STUDI NON DOVREBBERO ESSERE ACCESSIBILI A TUTTI**

Ci sono senz'altro molte valide argomentazioni a supporto dell'accesso facile e illimitato a tutti i dati degli RCT. Eppure, già il semplice caricamento di tutti i dati delle sperimentazioni su un sito web comporterebbe dei problemi.

Primo fra questi è la questione della protezione dei dati personali e della riservatezza *del paziente*, un concetto che è molto diverso dalla riservatezza *dei dati commerciali*. C'è il lieve rischio che i dati personali possano inavvertitamente essere resi pubblici. Vi è anche la debole eventualità che un paziente possa essere identificato da un set di dati anonimo, per esempio, dalle sperimentazioni cliniche di farmaci per la cura di malattie ultra-rare. Tuttavia, il raggiungimento di un adeguato livello di protezione dei dati personali non è un ostacolo insormontabile, e sono disponibili proposte di best practice circa la pubblicazione dei dati grezzi <sup>[2]</sup>. Ad ogni modo, passare all'azione non è semplice e immediato, le norme dovranno essere concordate in anticipo, e la redazione dei dati potrà richiedere, in alcuni casi, un notevole impegno di risorse.

La nostra seconda obiezione è probabilmente più controversa. Non mettiamo in discussione che i conflitti di interessi finanziari (CoIs) possano rendere le analisi e le conclusioni "soggette a distorsioni" <sup>[1]</sup>. Tuttavia, intorno al dibattito in corso sulla ricerca indipendente vi è il presupposto implicito che "l'analisi da parte di gruppi indipendenti" sia in qualche modo priva di conflitti di interesse. Ci permettiamo di dissentire. La promozione personale in ambito accademico, la difesa di posizioni già prese in precedenza, o semplicemente la voglia di aumentare la propria visibilità all'interno della comunità scientifica possono essere potenti motivazioni. In un ambiente publish-or-perish [letteralmente "*pubblica-o-muori*" NdT], la scoperta di un effetto importante di un farmaco, avverso o favorevole con un P-value inferiore a 0.05, non potrebbe essere più utile per un ricercatore rispetto alla scoperta di *nessun* nuovo effetto? La società sarà sempre al sicuro da risultati riportati come "confermativi" che non siano in realtà repliche più esplorative di uno stesso dataset? Riteniamo che le analisi condotte dai ricercatori indipendenti non siano generate in una zona franca da conflitti di interessi e che il più delle volte il protagonismo va oltre gli stessi interessi economici. Le ricerche indipendenti possono quindi essere anche "soggette a distorsioni". La nostra perplessità è che la disponibilità illimitata di dataset completi possa in alcuni casi facilitare la pubblicazione di documenti contenenti risultati fuorvianti, che a loro volta comportano interventi correttivi urgenti da parte del regolatorio. Nel peggiore dei casi, ciò darebbe luogo ad allarmi infondati, con conseguenze negative sulla salute pubblica, come ad esempio il rifiuto di sottoporsi a vaccinazioni da parte dei pazienti o l'interruzione delle terapie <sup>[6], [7]</sup>.

Al di là del tema del conflitto di interessi, la ricerca indipendente non è di per sé garanzia di alta qualità. La comunità regolatoria si è confrontata con meta-analisi che sono state poi contraddette da ulteriori evidenze <sup>[8]</sup> o che hanno rivelato dei difetti <sup>[9]</sup>. Diffidiamo dal credere che la ricerca indipendente garantisca lo stesso livello di accuratezza delle ricerche condotte dagli sponsor.

Infine, le ri-analisi dei dati delle sperimentazioni potrebbero essere utilizzate a fini commerciali.

### QUALE STRADA SEGUIRE?

Riteniamo che non sia né auspicabile né realistico mantenere lo status quo della limitata disponibilità dei dati delle sperimentazioni. Quel che occorre è un triplice approccio:

1. Sviluppare e concordare standard adeguati per la protezione dei dati personali al momento della pubblicazione dei dataset degli RCT. La maggior parte dei soggetti interessati sarà probabilmente d'accordo che standard di protezione dei dati adeguati sono una *conditio sine qua non*, quindi il problema dovrebbe essere principalmente di natura tecnica e legale. Sottolineiamo norme *adeguate*, perché richieste eccessive e standard irrealisticamente elevati possono in effetti andare contro il bene comune e vanificare importanti benefici per la salute pubblica.
2. Garantire l'adozione condivisa di standard di qualità stabiliti di meta-analisi e di altri tipi di dati (confermativi) di ri-analisi che possano sostenere l'azione regolatoria.
3. Stabilire regole di ingaggio: nell'ambito degli studi osservazionali basati su database sanitari, la Rete europea dei Centri di Farmacoepidemiologia e Farmacovigilanza (ENCePP) ha recentemente pubblicato una linea guida per la condivisione dei dati grezzi; queste regole di ingaggio si rifanno al principio della massima trasparenza, rispettando al contempo la necessità di garantire la riservatezza dei dati e di evitarne la possibilità di abuso <sup>[10]</sup>. Sono state avanzate anche altre proposte molto simili <sup>[11]</sup>. Analogamente, è plausibile che gli stessi principi (ad esempio, la condivisione dei dati solo dopo la ricezione di un piano di analisi completo) possano essere applicati anche ai dati regolatori degli RCT <sup>[1]</sup>.

Inoltre, appare evidente che gli stessi standard di accessibilità dovrebbero applicarsi a tutti i dati delle sperimentazioni cliniche dei farmaci, siano esse finanziate dall'industria, promosse da sponsor-sperimentatori, o grazie a sovvenzioni di istituzioni pubbliche. Allo stesso modo, il medesimo standard di controllo di terze parti dovrebbe essere applicabile a tutte le analisi di dati secondari. Le ispezioni del regolatorio su dati e analisi effettuati da sponsor commerciali sono di routine. I ricercatori indipendenti sarebbero altrettanto disponibili a che lo stesso livello di ispezioni venga applicato ai loro studi?

Diamo il benvenuto al dibattito su questi temi, e restiamo fiduciosi che si possano trovare soluzioni soddisfacenti per rendere disponibili i dati completi delle sperimentazioni in un modo che tuteli al meglio la salute pubblica.

## Riferimenti

1. Doshi P, Jefferson T, Del Mar C (2012) The imperative to share clinical study reports. PLoS Med 9: [Leggi l'articolo on line](#)
2. Hrynaskiewicz I, Altman DG (2009) Towards agreement on best practice for publishing raw clinical trial data. Trials 10: 17. Available: <http://www.trialsjournal.com/content/10/1/17>. Accessed 9 March 2012.
3. Selker HP, Ruthazer R, Terrin N, Griffith JL, Concannon T, et al. (2011) Random treatment assignment using mathematical equipoise for comparative effectiveness trials. Clin Transl Sci 4(1): 10–16. [Leggi l'articolo on line](#)
4. Kent DM, Hayward RA, Griffith JL, Vijan S, Beshansky JR, et al. (2002) An independently derived and validated predictive model for selecting patients with myocardial infarction who are likely to benefit from tissue plasminogen activator compared with streptokinase. Am J Med 113(2): 104–111. [Leggi l'articolo on line](#)
5. Nielsen M (2012) Reinventing discovery: the new era of networked science. Princeton and Oxford: Princeton University Press.
6. Poland GA, Jacobson RM (2011) The age-old struggle against the antivaccinationists. N Engl J Med 364: 97–99. [Leggi l'articolo on line](#)
7. Lofstedt R, Boudier F, Chakraborty S (2012) Transparency and the FDA – a quantitative study. J Health Communications. In press. [Leggi l'articolo on line](#)
8. Michele TM, Pinheiro S, Iyasu S (2010) The safety of tiotropium — the FDA's conclusions. N Engl J Med 363: 1097–1099. [Leggi l'articolo on line](#)
9. European Medicines Agency (2011) Questions and answers on the review of angiotensin II receptor antagonists and the risk of cancer. Available: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Medicine\\_QA/2011/10/WC500116862.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2011/10/WC500116862.pdf). Accessed 9 March 2012.
10. European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (2011) The ENCePP Code of Conduct for Scientific Independence and Transparency in the Conduct of Pharmacoepidemiological and Pharmacovigilance Studies. Available: [http://www.encepp.eu/code\\_of\\_conduct/documents/CodeofConduct\\_Rev2.pdf](http://www.encepp.eu/code_of_conduct/documents/CodeofConduct_Rev2.pdf). Accessed 9 March 2012.
11. Young SS, Karr A (2011) Deming, data and observational studies. Significance 8(3): 116–120. [Leggi l'articolo on line](#)