

## **La storia emblematica di una ricerca sull'efficacia dell'Oseltamivir**

(un farmaco del valore di miliardi di dollari).

Sul British Medical Journal del 12 dicembre 2009 viene pubblicata una nuova review della Cochrane sul farmaco antiinfluenzale oseltamivir, accompagnata da ben altri 4 interventi che raccontano nei particolari la storia travagliata di questo studio. Perché travagliata? E' presto spiegato.

Nel 2005 era stata pubblicata dalla Cochrane Collaboration (descrizione nella nota di chiusura<sup>i</sup>) una review sistematica che stabiliva l'efficacia degli inibitori del virus influenzale nel prevenire o migliorare i sintomi dell'influenza, (nel prevenire) la trasmissione e le complicazioni, e stimare la frequenza degli avventi avversi. Aggiornamenti erano stati apportati nel 2008.

Tuttavia nel luglio 2009 un pediatra giapponese (Keiji Hayashi) scrisse alla Cochrane Collaboration le seguenti osservazioni:

"Voi dicevate che l'oseltamivir era in grado di prevenire le complicazioni del basso tratto respiratorio" ci disse il dr. Hayashi. Tuttavia abbiamo osservato che questa conclusione era basata su un'altra review [Kaiser et al. 2003 Arch Intern Med]" le cui conclusioni "riguardo le complicazioni erano prevalentemente determinate dai dati di 8 studi controllati randomizzati NON pubblicati".

Tom Jefferson, autore della precedente review della Cochrane, dovette ammettere l'esattezza della critica e chiese perciò di poter consultare tutti i DATI degli studi non pubblicati e conservati dalla Roche, produttrice del medicinale. La Roche gli rispose che, per poter accedere ad essi, Jefferson avrebbe dovuto accettare di firmare un contratto che lo legava alla confidenzialità, cioè al segreto. Jefferson rifiutò tali condizioni e nella sua nuova review del 2009 tali studi vennero esclusi dalla valutazione. Numerosi motivi che spiegavano la strana ritrosia della Casa Farmaceutica vennero presto alla luce: tra gli altri il fatto che tutti e 10 gli studi citati da Kaiser erano stati finanziati dalla Roche, che almeno alcuni degli articoli erano stati scritti da ghost writers (autori fantasma, dipendenti dalla Roche), che gli autori ufficiali non possedevano, non avevano visto e neanche controllato i dati grezzi, che gli studi presentavano diverse insufficienze (bias e procedure non corrette).

La risposta della Roche – punto su punto – è stata pure pubblicata, ma senza riuscire a smontare le obiezioni dello studioso. Per esempio la Roche affermava di non aver nascosto niente e di aver inviato tutti i dati alla FDA (l'agenzia statunitense per il farmaco) ed alla EMEA (agenzia europea per il farmaco).

Senonché FDA ed EMEA non si trovavano d'accordo proprio sul punto più importante. Infatti l'EMEA affermava che l'oseltamivir riduceva le complicazioni del tratto respiratorio basso (polmonite), mentre l'FDA diceva che "il Tamiflu non è stato dimostrato capace di prevenire tali complicazioni".

Il mistero rimaneva intatto. Jefferson non riuscì ad avere le informazioni richieste in tempo per l'analisi, e la Roche infine, dopo tutte queste sollecitazioni, decise di pubblicare gli studi richiesti sul proprio sito web (ormai in dicembre '09).

In un tempo successivo Tom Jefferson (e Peter Doshi) hanno rilevato che i risultati vantati per il farmaco non potevano ancora essere verificati per insufficienze degli studi in oggetto (anche quelli recentemente posti sul web) e per carenza di dati fondamentali. In altre parole concludevano che attualmente non si può sostenere che l'oseltamivir sia di qualche utilità nel ridurre le complicazioni dell'influenza e che i dati riguardo gli effetti avversi erano stati male o punto studiati.

Per fare due esempi, l'analisi di 399 studi riguardo trial randomizzati e controllati, ha portato ad escluderli ... tutti(!) per ineleggibilità (non adeguatezza). Così l'analisi di 1416 records identificati per la ricerca della prova d'efficacia, ha portato in fine a trovarne ... 0 degli iniziali che potevano andare bene!

Studi pubblicati sul British Medical Journal del 12 dicembre 2009:

1) Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults: systematic review and metaanalysis  
Tom Jefferson, researcher,<sup>1</sup> Mark Jones, statistician,<sup>2</sup> Peter Doshi, doctoral student,<sup>3</sup> Chris Del Mar, dean; coordinating editor of Cochrane Acute Respiratory Infections Group<sup>4</sup>

2) **Why don't we have all the evidence on oseltamivir?**

The full data from drug trials must be available for scrutiny (Editorial by **Fiona Godlee** editor in chief, **Mike Clarke** director, UK Cochrane Centre, Oxford)

3) Neuraminidase inhibitors: the story behind the Cochrane review Although billions have been spent on oseltamivir in the face of pandemic influenza, the team updating the Cochrane review of

neuraminidase inhibitors in healthy adults found that the public evidence base for this global public health drug was fragmented and inconsistent. **Peter Doshi** tells the story

**4) COMPLICATIONS** - Tracking down the data on oseltamivir A Cochrane group's attempt to reproduce an analysis underpinning the use of oseltamivir in pandemic influenza hit a brick wall. **Deborah Cohen** retraces its steps

5) Response: **Roche replies to the authors of the Cochrane review on oseltamivir**

---

<sup>i</sup> La **Cochrane Collaboration** è una iniziativa internazionale no-profit nata con lo scopo di raccogliere, valutare criticamente e diffondere le informazioni relative alla efficacia ed alla sicurezza degli interventi sanitari.

La Cochrane Collaboration opera una mappatura di tutte le conoscenze disponibili e produce documenti di sintesi, denominati "revisioni sistematiche", sulla efficacia e sicurezza degli interventi sanitari di tipo preventivo, terapeutico e riabilitativo. I risultati di queste review sistematiche vengono diffusi sia attraverso un database elettronico denominato "**Cochrane Library**", sia via Internet.

La Cochrane Collaboration applica un rigoroso e sistematico processo di revisione degli effetti degli interventi, testati in studi clinici controllati randomizzati biomedici.<sup>[1]</sup> Alcune review più recenti hanno studiato anche i risultati di studi osservazionali non randomizzati (tratto da wikipedia).

Fondata nel 1993 sotto la guida di Iain Chalmers, la Cochrane Collaboration è stata sviluppata in risposta al richiamo di Archie Cochrane sulla necessità di recensioni sistematiche ed aggiornate di tutti gli studi clinici controllati randomizzati sull'assistenza sanitaria.

Questo approccio sistematico è stato ripreso dal Research and Development Programme, avviato a sostegno del [Servizio Sanitario Nazionale](#) del [Regno Unito](#). A questo fine sono stati stanziati dei fondi per la costituzione di un 'Cochrane Centre', per la collaborazione con altre realtà, nel Regno Unito e altrove.<sup>[2]</sup>