

Ricerca, ricercatori e industria

Giancarlo Biasini
Direttore di *Quaderni acp*

Parole chiave SSRI. Ricerca. Industria. Conflitto di interessi

Il problema della sicurezza dei farmaci SSRI (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*), tipo *Prozac* nel trattamento della depressione dei bambini è stato oggetto di numerosi interventi negli ultimi mesi. In Gran Bretagna il gruppo di esperti del Comitato per la sicurezza in medicina, dopo un esame della letteratura, ha effettuato una valutazione del problema; dopodiché l'Agenzia che regola la somministrazione dei farmaci (MHRA) ha deciso di vietarne l'uso prima dei 18 anni e il *National Institute of Clinical Excellence* (NICE) ha concordato con il divieto, autorizzando solo l'uso della fluoxetina. Anche al di fuori degli organi scientifici c'è stato un forte dibattito. Sulla stampa inglese soprattutto *The Guardian*, ma anche *The Independent* si sono molto interessati del problema per il riferimento di casi di suicidi. La stampa laica insomma ha condizionato fortemente i provvedimenti tempestivi. In attesa di queste decisioni l'*University College* di Londra aveva iniziato una interessante ricerca.

Aveva raccolto tutti gli RCT che avevano valutato un farmaco SSRI contro un placebo in cittadini di 5-18 anni, sia che fossero stati pubblicati su riviste con revisori, sia che non fossero stati pubblicati, ma che comunque fossero in qualche modo noti (per le metodologie di individuazione di questi ultimi RCT si veda *Lancet* 2004;363:1341). Gli outcome principali studiati erano stati la remissione dei sintomi, gli effetti secondari, i comportamenti suicidari. Su questi dati, pubblicati e non pubblicati, è stata costruita una metanalisi. I risultati sono stati questi. I dati di due RCT pubblicati suggeriscono che la **fluoxetina** ha un profilo di rischio-beneficio favorevole; gli RCT non pubblicati confermano questo dato.

I dati di un RCT pubblicato con **paroxetina** e di due RCT con **sertralina** sugge-

risono profili di rischio-beneficio equivoci; ma, per ambedue i farmaci, l'esame congiunto degli RCT pubblicati con gli RCT non pubblicati (due per la paroxetina e uno per la sertralina) indicano che i rischi superano i benefici. I dati degli RCT per il **citolapram** (tutti non pubblicati) e la venlafaxina (tutti non pubblicati) dimostrano profili di rischio-beneficio sfavorevoli.

In sostanza, l'esame degli RCT non pubblicati, associato a quelli pubblicati, fa pendere la bilancia per una decisione negativa per l'uso di questi farmaci nei bambini. L'eccezione della fluoxetina potrebbe essere tranquillizzante, ma il numero ridottissimo dei pazienti arruolati deve suggerire molta prudenza e il numero ancora più scarso sui quali è stato possibile esaminare i risultati deve indurre altrettanta prudenza.

Una prima considerazione riguarda il mercato italiano. Le analisi fatte dal Mario Negri in collaborazione col CINECA nell'ambito del progetto nazionale ARNO dicono che, nel 2002, i cittadini fino a 18 anni in terapia con SSRI sono stati circa il 2/1000. Il farmaco più utilizzato è stato la paroxetina che, come si è detto sopra, non ha dato risultati tranquillizzanti.

Ci sono poi altre considerazioni sul problema più generale. Perché gli RCT sfavorevoli non sono stati pubblicati?

Qualche mese fa alcune riviste (si veda *Lancet* 2004;363:1335) hanno pubblicato dati secondo i quali all'interno di una multinazionale (la GSK che ha un fatturato per la paroxetina di US\$ 4.97 miliardi) circolava un memorandum che tendeva a modificare (il termine inglese è *manipolate*) i risultati di una ricerca.

Prescindendo dal caso degli SSRI pure estremamente importante, dati come questi suggeriscono molta prudenza sulla efficienza con la quale si giunge alla evidenza attraverso i dati della letteratura pubblicata e pone il problema, da una parte, di un accesso efficiente ai risultati

di tutte le ricerche e non solo di quelle cui le case produttrici hanno dato il via libera. Del resto la metà degli studi presentati ai congressi non esitano in pubblicazioni (*The Cochrane Library*, Issue 1, 2004; *Lancet* 2004;363:1414), specialmente se presentati in lingue diverse dall'inglese.

Questo stato di fatto pone almeno due problemi.

Il *primo* è di tipo organizzativo. Esistono alcune possibilità per raggiungere trials non pubblicati: la Cochrane, l'ISRCTN (*International Standard Randomized Controlled Trial Number*); qualche anno fa *Amnesty International* fece un appello per ricevere i trials non pubblicati, ma di questa iniziativa non si è saputo più nulla. L'efficienza di questi sistemi di raccolta desta comunque anche fra gli esperti un notevole scetticismo. Non sembra, dunque, esistere un sistematico procedimento semplice e unitario per reperire i trials non pubblicati, anche se molti, e con ragione, affermano che dovrebbe esistere. L'OMS ha deciso recentemente di fare una raccolta numerica unica dei trials approvati dal suo comitato etico.

Probabilmente neppure questa iniziativa darà luogo a una significativa soluzione del problema, ma sicuramente dà al problema stesso un grande rilievo anche per la sottolineatura che questo rappresenta un servizio di grande importanza per tutti coloro che devono prendere decisioni per la sanità. Anche semplicemente il conoscere che è in essere una ricerca su un determinato argomento li può aiutare a prendere o rimandare decisioni, a finanziare alcune ricerche e non altre.

Il *secondo problema* è di tipo etico ed è di grande rilevanza: riguarda i rapporti fra i ricercatori e gli sponsor. È chiaro che un ricercatore eticamente motivato non può che chiedere agli sponsor la disponibilità assoluta e certificata in un chiaro accordo degli esiti delle ricerche e la libertà di pubblicarle anche senza o contro il parere degli sponsor. ♦

Per corrispondenza:
Giancarlo Biasini
e-mail: gcbias@tin.it

editoriale