Revisore del NEJM inviò in anticipo a GSK metanalisi sul rosiglitazone

Data 31 gennaio 2008
Categoria metabolismo

Un revisore del NEJM inviò a GSK 17 giorni prima della pubblicazione il manoscritto della metanalisi di Nissen in cui si evidenziava un aumento del rischio di infarto con rosiglitazone.

Il 21 maggio 2007 sull' edizione on line del NEJM veniva pubblicata la metanalisi di Nissen e coll. in cui si evidenziava un aumento del rischio di infarto con il rosiglitazone. Secondo quanto affermato dal Senatore USA Charles Grassley il Dott. Steven Haffner (University of Texas Health Science Center at San Antonio), che agiva in qualità di revisore per il NEJM, inviò una copia del manoscritto a GSK settimane prima della pubblicazione.

Il dottor Haffner inviò il manoscritto a Alexander Cobitz, un impiegato della GSK che conosceva per aver lavorato in occasione di precedenti trial. Haffner ha affermato testualmente :

> "Why I sent it is a mystery, I don't really understand it. I wasn't feeling well. It was bad judgment."

Il Dottor Haffner agli investigatori ha dichiarato che nessuno della GFK sollecitò l'invio del manoscritto.

In una lettera inviata dal senatore Grassley a Christopher Viehbacher, presidente GSK, si afferma che, in base ai dati della FDA, il Dottor Haffner dal 1999 avrebbe ricevuto 75000 US Dollars da GSK per conferenze e consulenze.

Anche a seguito della pubblicazione dello studio di Nissen e coll. la GSK decise di rimuovere la cecità dai dati dello studio RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycemia in Diabetes).

Nancy Pekarek, portavoce di GSK, ha affermato che GSK ricevette da Haffner il manoscritto il 3 maggio 2007, che nessuno in GSK ne aveva sollecitato l'invio e che nessun pagamento è stato effettuato per questa trasmissione. Il portavoce ha affermato che GSK aveva già fatto per proprio conto una metanalisi che aveva sollevato preoccupazioni circa il rischio cardiovascolare connesso con l'impiego di rosiglitazone e che pertanto stava già discutendo con FDA di togliere la cecità dallo studio RECORD per avere maggiori dati sul rischio cardiovascolare. Pertanto i risultati della metanalisi di Nissen e coll. avrebbero soltanto rafforzato una decisione già presa.

Il tradimento della clausola di riservatezza getta discredito su tutto il sistema peer reviewed .

Fonti

1) Vastag B. Reviewer leaked Avandia study to drug firm. Nature 2008; 451:509.
2)Statement of Senator Charles E Grassley before the United States Senate. January 30, 2008.
http://www.senate.gov/~finance/press/Gpress/2008/prg013008.pdf
3) Grassley CE. Letter to Christopher Viehbacher, president of GlaxoSmithKline. January 30, 2008.
http://www.senate.gov/~finance/press/Gpress/2008/prg013008a.pdf

Commento di Luca Puccetti

L' "affaire" è davvero grave, i referee delle riviste mediche, ossia gli esperti chiamati a pronunciarsi circa la rilevanza, correttezza e coerenza dei manoscritti da pubblicare svolgono un ruolo fondamentale nel processo di revisione tra pari che è alla base delle pubblicazioni scientifiche. Ogni decisione dovrebbe essere presa sulla base di un libero convincimento e quindi al riparo da interferenze di ogni tipo. La vicenda getta ombre su tutto il sistema e ne mina la credibilità alla radice.

Conviene tuttavia ricapitolare meglio la vicenda per permettere di comprenderne in profondità tutte le implicazioni.

La metanalisi di Nissen e coll. (1)

Per determinare se il rosiglitazone fosse o meno associato ad un aumento del rischio di infarto miocardico fu effettuata una meta-analisi degli RCT pubblicati e non pubblicati presenti nel sito web della ditta produttrice del farmaco e di quelli resi pubblici dalla FDA. Per essere considerati nella metanalisi i trials dovevano durare almeno 24 mesi, avere un gruppo di controllo e dovevano registrare gli infarti miocardici e le morti cardiovascolari. Il pool dei dati produsse un gruppo di 15560 pazienti trattati con rosiglitazone ed un gruppo, definito di "controllo", di 12283 pazienti trattati con placebo o vari farmaci o purché diversi dal rosiglitazone.
Nei 42 trials rivisitati si verificarono 86 infarti del miocardio nel gruppo trattato con rosiglitazone e 72 nel gruppo controllo (OR 1,43; P = 0,03). Nel gruppo rosiglitazone furono rilevati 39 decessi da cause cardiovascolari contro i 22 del gruppo

controllo (OR 1,64; p = 0,06). La mortalità per tutte le cause non risultò significativamente maggiore nel gruppo rosiglitazone (OR 1,18; P = 0,24).
Poiché non vi era evidenza di eterogeneità tra gli studi la meta-analisi fu effettuata con la tecnica detta fixed-effect model.
Gli autori conclusero che il rosiglitazone era associato ad un significativo aumento del rischio di infarto miocardico mentre l'aumento delle morti da cause cardiovascolari non raggiunse la significatività statistica. Tuttavia gli stessi autori ammisero che lo studio era limitato dal fatto era stato possibile accedere ai database dei singoli studi.

La metanalisi fu accompagnata da un editoriale di Psaty e Furberg (2), che anzichè evidenziare i punti deboli dello studio, lanciò una sorta di allarme catastrofico che mise a repentaglio persino l'arruolamento dello studio RECORD.

Haffner fu uno dei commentatori più critici dello studio di Nissen e fu caustico con il NEJM affermando che:

"Il NEJM è stato irresponsabile, soprattutto per l'Editoriale di accompagnamento di Psaty e Furberg che hanno enfatizzato il concetto di sicurezza dei farmaci. Ma non sono sorpreso che si sia pubblicato un lavoro come questo. I tre più importanti giornali medici si sono assimilati ai quotidiani britannici".

In effetti la metanalisi di Nissen e coll. presentava gravi pecche metodologiche. La prima errata assunzione era di aver scartato a priori i trials in cui non erano stati rilevati eventi cardiovascolari nel gruppo rosiglitazone o nel gruppo di controllo infatti la mancanza di casi era stata interpretrata come mancanza di rilevamento. E' del tutto ovvio che l'inclusione di questi studi scartati avrebbe potuto verosimilmente cambiare in modo rilevante l'esito dello studio.
Un ulteriore errore molto grave fu quello di aver pesato gli studi in base al numero di soggetti inclusi. Questa metodologia può andare bene se gli studi considerati hanno una durata simile, ma in questo caso vi erano piccoli studi di breve durata che pesano quanto studi con numeri enormi e con follow-up lunghi.
La terza grave pecca è la mancanza di dati individuali che preclude una valutazione accurata dei dati.

In tale occasione Nissen ed il NEJM furono oggetto di critiche anche per non aver avvertito la FDA dei risultati della metanalisi.

In effetti non si comprende perché mai se uno studio era ritenuto così importante da pubblicarlo in advance dopo pochi giorni dalla sua sottomissione non si fosse ritenuto di informarne la FDA. I giornali medico-scientifici hanno una grande responsabilità nei confronti dei pazienti, dei medici e dei decisori. Le informazioni pubblicate devono essere oggetto di accurato controllo e devono riportare in modo neutro e bilanciato tutte le informazioni disponibili.
Quanto fu allora dichiarato da Gregory Curfman, editor del NEJM, a BioCentury non ci pare affatto condivisibile poichè non è affatto vero che un giornale scientifico non debba preoccuparsi delle reazioni dei media a quanto pubblica.
Ci pare vero esattamente il contrario: quanto più un giornale è autorevole tanto più deve essere prudente ed equilibrato e deve preoccuparsi delle conseguenze, anche mediatiche, di quello che viene pubblicato.

Infatti un editoriale pubblicato il 25 Maggio 2007 sul Lancet (3) invitava alla calma ponendo l'accento sul fatto che i due più credibili studi per prendere decisioni informate erano l'ADOPT e il DREAM. Lo studio DREAM ha mostrato un tasso di IM dello 0.6% per il gruppo rosiglitazone vs lo 0.3% per i controlli, e l'end point composito IM/stroke/cardiovascolare è occorso nell'1.2% del gruppo rosiglitazone vs lo 0.9% dei controlli, senza raggiungere la significatività statistica. Il solo dato rilevante nell'ADOPT era un eccesso di casi di scompenso cardiaco per i pazienti trattati con risoglitazone a confronto dei trattati con gliburide (22 vs 9 eventi).
Finchè i risultati del RECORD non saranno pronti, dovrebbe ritenersi prematuro sovrainterpretare una metanalisi che gli autori e gli editorialisti del NEJM hanno ritenuto uno importante scoperta. Per evitare un inutile panico tra i pazienti, è necessario un approccio più meditato sulla sicurezza del rosiglitazone. Allarmismi e dichiarazioni di certezze non giovano a nessuno." Concludeva l'editoriale del Lancet.

Tuttavia Nissen dichiarò che era improbabile che lo studio RECORD avesse la potenza statistica necessaria per rilevare quanto la metanalisi che aveva effettuata aveva rivelato.

Il 5 luglio 2007 il NEJM pubblicò il rapporto ad interim dello studio RECORD.

Lo studio RECORD è uno studio multicentrico, in aperto, di non inferiorità, nel quale sono stati arruolati 4447 pazienti con diabete tipo 2 che avevano un controllo glicemico inadeguato durante trattamento con metformina o sulfonilurea. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere rosiglitazone in associazione al loro regime precedente oppure una combinazione di metformina e sulfonilurea.
L'end-point primario dello studio era l'ospedalizzazione o la morte per cause cardiovascolari.
Lo studio deve durare 6 anni, l'analisi ad interim si riferisce solo a 3,75 anni e questo ne riduce la potenza statistica. Al momento dell'analisi ad interim l'end-point primario si era verificato in 217 pazienti del gruppo rosiglitazone e in 202 del gruppo controllo (HR 1,08; IC95% 0,89-1,31). Dopo aver incluso nell'analisi i casi ancora in via di attribuzione si ottiene un HR di 1,11 con un IC95% di 0,93-1,32.
Non c'erano differenze tra i due gruppi per quanto riguarda l'infarto miocardico ed i decessi da cause cardiovascolari e da ogni causa. Nel gruppo rosiglitazone si erano verificati più casi di scompenso cardiaco (HR 2,15; IC95% 1,30-3,57).
Gli autori affermarono che l'analisi ad interim non era conclusiva: il rosiglitazone risultava associato ad aumento del rischio di scompenso cardiaco, ma i dati sono insufficienti per dire se vi fosse anche un aumento del rischio di infarto.

Dopo una revisione di tutti i dati disponibili sia FDA che EMEA conclusero che, nelle indicazioni approvate, i benefici dei glitazoni continuavano a superare i loro rischi.

Tuttavia nuove nubi si sono addensate dopo la pubblicazione di un' ulteriore metanalisi in cui sono stati valutati i rischi a lungo termine del rosiglitazone. Sono stati selezionati solo studi randomizzati e controllati in pazienti diabetici della durata di almeno 12 mesi: da una prima cernita di 140 studi ne sono stati ritenuti idonei per l'analisi solo quattro, per un totale di oltre 14.000 pazienti (6421 trattati con rosiglitazone e 7.870 trattati con terapia di controllo) e follow-up di 1-4 anni. Il rosiglitazone risultò associato al rischio di infarto miocardico (RR 1,42; IC95% 1,06-1,91) e di scompenso cardiaco (RR 2,09; IC 95% 1,52-2,88) senza tuttavia che vi fosse un aumento del rischio di mortalità cardiovascolare (RR 0,90; IC95% 0,63-1,26). Anche in questa meta-analisi non si riscontrò eterogeneità tra i trials per quanto riguarda i tre end-point esaminati.

Ovviamente Nissen ha criticato l'operato di Haffner in un'intervista rilasciata a heartwire

> The scientific review process is sacrosanct. It is an honor and a responsibility to hold a manuscript in confidence. To provide it to a third party for commercial reasons is a fundamental breach of integrity. How he (riferito a Haffner, ndr) could attack me in such a way for conducting this analysis when he had broken his confidentiality agreement with the New England Journal of Medicine and sent the article to GSK I find particularly shocking.

La vicenda rafforza tutti i dubbi circa l'indipendenza della pubblicazione degli studi e si collega idealmente con la mancata pubblicazione degli studi negativi sugli antidepressivi di cui abbiamo già riferito in una pillola precedente (6). Appare chiaro che esistono fortissimi conflitti di interesse che appaiono insanabili.

Gli autori delle ricerche hanno conflitti di interesse a vari livelli, percependo grants di vario tipo per consulenze e conferenze. Questo comporta un rapporto molto "pericoloso" che può portare a comportamenti clamorosamente infedeli, come nel caso di Haffner, allorquando un esperto sia chiamato a giudicare un manoscritto concernente un presidio commercializzato da un'azienda con cui abbia collaborato o di aziende concorrenti.

Le stesse riviste mediche hanno conflitti di interesse poiché non potrebbero sopravvivere senza il contributo determinante della pubblicità e dei reprints.

Dietro alla pubblicazione o alla decisione di non pubblicare un articolo risiedono enormi interessi che rischiano di minare la credibilità di tutte le nostre presunte "certezze" scientifiche. Nell'era di internet e dell'informazione globale queste vicende diventano di dominio pubblico a livello mondiale e dunque alimentano sospetti, diminuiscono la credibilità nei fondamenti delle decisioni mediche e rendono più difficili le relazioni medico paziente.

Referenze

1) Nissen SE and Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. N Engl J Med 2007; DOI:10.1056/NEJMoa072761
2) Psaty B and Furberg C. Rosiglitazone and cardiovascular risk. N Engl J Med 2007; DOI:10.1056/NEJMe078099
3) Rosiglitazone: seeking a balanced perspective. Lancet 2007; DOI:10.1016/S0140-6736(07)60787-91
4) Singh S et al. Long-term Risk of Cardiovascular Events With Rosiglitazone. A Meta-analysis JAMA. 2007 Sept 12;298:1189-1195.
5) Home D et al. for the RECORD Study Group. Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes — An Interim Analysis. N Engl J Med 2007 Jul 5; 357:28-38
6) http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=3774