Bisogna garantire la piena accessibilità a tutti i registri degli esperimenti

«È il segreto sui trial il padre della frode scientifica»

DI ANTONINO CARTABELLOTTA * E MAURIZIA ROLLI **

È urgente intervenire sulle regole che governano i rapporti tra chi sostiene economicamente la ricerca (in Italia l'industria per almeno il 90% nel settore farmaceutico) e le istituzioni deputate a realizzarla. È indispensabile rivedere le norme attuali che, molto spesso, non consentono ai ricercatori un completo accesso ai dati delle ricerche nelle quali sono coinvolti, e soprattutto non danno loro la possibilità di deciderne la pubblicazione. E servono infine regole nuove e nuove opportunità in grado di condizionare la qualità e l'etica della ricerca clinica, e recuperare gli effetti del bias di commissionamento della ricerca, logica conseguenza dell'enorme sbilanciamento esistente tra investimenti pubblici e privati.

Sono queste le tre principali indicazioni emerse dalla Conferenza su "L'integrità della ricerca biomedica nell'era della evidence-based health care" (Bologna, 23 novembre), organizzata dagli Istituti Ortopedici Rizzoli in collaborazione con il Gimbe-Gruppo italiano per la medicina basata sulle evidenze, e patrocinata dal Centro Cochrane Italiano (la documentazione completa è disponibile all'indirizzo: www.gimbe.org/rizzoli).

La ricerca italiana, nonostante le tangibili difficoltà (mancanza di fondi, cervelli in fuga) è stata promossa a pieni voti dalle citazioni ricevute nel periodo 1994-98 (v. *"Il Sole-24 Ore Sanità"* n. 43/2001).

La conferenza, accettando senza riserve la bontà di questo dato, ha rappresentato l'occasione per puntualizzare alcuni aspetti:

1. La "crescita" della ricerca made in Italy risulta enfatizzata dal "punto di partenza": nel periodo 1981-1985 eravamo agli ultimi posti della classifica. Inoltre, il periodo 1994-1998 ha risentito positivamente dell'enorme numero di citazioni ricevute dai grandi trial cardiologici (in particolare i Gissi) e oncologici.

2. Una ricerca Medline relativa agli ultimi dieci anni dimostra che il numero totale di articoli pubblicati da ricercatori italiani è cresciuto (dal 1990 al 2000) del 70%, ma la percentuale di sperimentazioni cliniche (sebbene raddoppiata in senso assoluto) è rimasta pressoché costante così come la ricerca di base. Hanno, invece, subito un notevole incremento relativo i non-research articles (editoriali, revisioni narrative, lettere all'editore ecc.) a testimonianza che pubblicare non sempre significa produrre ricerca.

3. Per valutare l'impatto della ricerca italiana sull'assistenza sanitaria sarebbe interessante rilevare altri indici di qualità della ricerca clinica: a esempio, il numero di articoli selezionati dalle pubblicazioni secondarie (Acp Journal Club, Evidence-based Medicine), oppure quelli inclusi nelle revisioni sistematiche, in particolare della Cochrane Collaboration. Il bias di pubblicazione consegue al fatto che i trial con risultati negativi hanno minori probabilità di essere pubblicati rispetto a quelli con risultati positivi. Tale bias determina una distorsione in senso ottimistico dei risultati della ricerca che si manifesta nelle revisioni sistematiche con stime esagerate dell'effetto terapeutico o, meno frequentemente, con risultati falsamente positivi. Secondo Sutton e coll. (Bmj 2000;320:1574-7), il bias di pubblicazione può verificarsi sino al 50% delle revisioni sistematiche, è molto probabile nel 20% e ne modifica i risultati nel 10% dei casi.

Il tema del bias di pubblicazione è stato oggetto di accese discussioni, poiché i rappresentanti dell'industria farmaceutica, oltre a sottolineare che la ricerca non necessariamente deve concludersi con la pubblicazione dei dati, hanno ribadito che gli studi negativi non hanno alcuna "rilevanza" per la comunità medico-scientifica.

Sulla tesi opposta si allinea un sempre maggior numero di ricercatori, convinti che il non pubblicare studi negativi sia ormai da tempo considerata "frode scientifica" (Chalmers I. JAMA 1990;263:1405-8).

Per minimizzare progressivamente il bias di pubblicazione l'unica possibilità è la registrazione prospettica dei trial: in altre parole, la comunità scientifica dovrebbe esser in grado di conoscere l'esistenza di ciascu na sperimentazione clinica già dal suo cor cepimento e non solo al momento del part visto che la pubblicazione delle sperimenta zioni può "abortire". Altra iniziativa pe prevenire il bias di pubblicazione è quell che prevede l'assegnazione, al momento de la registrazione, di un codice numerico International Standard Randomised Control led Trial Number (Isrctn) - che permette c etichettare i trial durante il loro ciclo vitale

Esistono oltre 300 registri di RCTs inter nazionali accessibili via Internet. Per que sto - secondo gli esperti - risulta più pratic utilizzare i meta-registri, che permetton una ricerca contemporanea su più banch dati. In particolare, il meta-Register of Con trolled Trial (www.controlled-trials.com mrct) consente il libero accesso ai record d oltre 11mila sperimentazioni cliniche i corso.

Altri criteri regolano, invece, l'accesso a registro nazionale dei trial, istituito dall'Os servatorio per le sperimentazioni clinich (oss-sper-clin.sanita.it): solo agli "addetti a lavori" (comitati etici, sponsor e contrac research organizations) possono consultar la banca dati. Va detto tuttavia che la tasso nomia della frode scientifica nella ricerc clinica è comunque molto variegata: si va dalla "fabbricazione" di uno studio, a "gonfiamento" dei dati, alla mancata pubbli cazione di studi con risultati negativi, alla ripetuta pubblicazione di trial con risultati particolarmente favorevoli.

La frode scientifica ha due conseguenze principali: enfatizza i benefici degli interventi terapeutici e facilita la promozione di carriere professionali, in particolare accademiche.

Ovviamente, al fine di prevenire la frode scientifica è necessaria una stretta collaborazione tra istituzioni, industria, ricercatori ed editori, e l'utilizzo di strutture e strumenti ad hoc. Il mondo scientifico ne prevede di essenziali per tutte le fasi della sperimentazione: dalla fase di disegno (comitati etici, osservatorio nazionale per le sperimentazioni cliniche), allo svolgimento (organismi di monitoraggio e di controllo), alla pubblicazione (consort statement) e anche successivamente (retraction della pubblicazione).

E proprio il consort statement - regolamento di reportistica dei trial, cui hanno aderito le principali riviste biomediche - obbliga i ricercatori a riportare una serie di dettagli relativi ai metodi utilizzati e ai pazienti coinvolti, così da offrire la massima trasparenza e facilitare al lettore la valutazione critica dello studio.

** Gimbe - Gruppo italiano per la medicina basata sulle evidenze*
*** Istituti Ortopedici Rizzoli, Bologna*

PROTOCOLLI TRA I COMITATI ETICI

Ce nuo»

e non la sua etto ad altre ponibili; bbero anche nel contratto sponsor non li alla possi- azione dei ri- egli sponsor lici o priva- de sanitarie - della propo- Jbaldo Mon- generale del- (v. *«Il So- à Manage-*) richiedono uesto vinco-

ativi e tutte iarimenti al dulo di con-

senso espressi dai Ce dovrebbero essere disponibili per realizzare un "forum permanente", per evitare che differenti comitati impieghino il proprio tempo focalizzandosi sugli stessi problemi. Dovrebbero, infine, essere rese disponibili dai Ce semplici statistiche di attività (tipologia di protocolli esaminati, percentuali di accettazioni, richieste di verifica e rifiuti; comprese le motivazioni principali per tali decisioni). Peccato che la banca dati dei pareri espressi dai Ce italiani sulle sperimentazioni cliniche, recentemente avviata dal ministero della Salute, oltre a non essere di libero accesso, non consente di leggere i pareri espressi sullo stesso protocollo dai diversi Ce.

** Università di Modena e Reggio Emilia e Ceveas*
*** Ceveas, Modena*