



**ANGOLO DI PENNA**

## Integrità e trasparenza della ricerca: si faccia tutto alla luce del sole

di Nino Cartabellotta\*

Il 4 settembre Silvio Garattini et coll. annunciano sul *British Medical Journal* il ritiro dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri da un progetto della Innovative Medicines Initiative che - finanziato al 50% dall'Unione europea - ha l'obiettivo di sviluppare un farmaco di proprietà della GlaxoSmithKline (Gsk). Le motivazioni del ritiro conseguono al fatto che la Gsk «pretende per sé il diritto di accordare o negare l'accesso ai dati dello studio e il controllo della loro pubblicazione».

Lo scontro Mario Negri-Gsk riporta all'attenzione del sistema sanitario, della comunità scientifica e dei cittadini il fatto, assolutamente inaccettabile, che non è obbligatorio per legge rendere disponibili i risultati dei trial condotti sui farmaci. Infatti, la normativa sulle sperimentazioni cliniche impone di riportare gli eventi avversi, di garantire la "buona pratica clinica", ma continua a ignorare le distorsioni conseguenti sia al reporting incompleto, sia alla mancata pubblicazione dei risultati. Pertanto, il legittimo proprietario dei dati (ricercatori o industria farmaceutica) può decidere a propria discrezione di non pubblicare i risultati delle sperimentazioni cliniche.

Questo fenomeno, noto come bias di pubblicazione, è ampiamente documentato in letteratura da oltre 20 anni, ma non è mai stato risolto in maniera definitiva: infatti, l'industria farmaceutica tenta ripetutamente di negarne l'esistenza e nessuna tra le istituzioni e organizzazioni coinvolte nella ricerca (università, enti di ricerca, agenzie regolatorie, ordini professionali, società scientifiche, comitati etici) ha mai avanzato proposte per risolverlo definitivamente.

Per tali ragioni, il 7 gennaio 2013 diverse organizzazioni (Bad Science, Sense About Science, Bmj, James Lind Alliance, Centre for Evidence-based Medicine) hanno lanciato la petizione internazionale AllTrials (BMJ 2013;347:f5354), chiedendo che «tutti i risultati di tutti i trial pregressi e futuri condotti su tutti gli interventi sanitari siano resi disponibili» per garantire decisioni realmente evidence-based ([www.alltrials.net](http://www.alltrials.net)).

Accanto al bias di pubblicazione, anche la pubblicazione incompleta o distorta dei trial rappresenta un problema rilevante. A esempio, i risultati dei trial clinici pubblicati possono differire da quanto precedentemente sottoposto alle agenzie regolatorie, con una distorsione in senso "positivo": l'outcome primario spesso differisce da quello inizialmente dichiarato favorendo risultati statisticamente significativi, senza contare che gli autori tendono spesso a interpretare in maniera ottimistica i risultati ottenuti.

Impedendo l'accesso completo ai risulta-

ti dei loro studi, i ricercatori contravvengono alla Dichiarazione di Helsinki che non lascia spazio ad alcuna ambiguità sulle loro responsabilità: «Gli autori hanno il dovere di rendere pubblicamente disponibili i risultati delle loro ricerche su soggetti umani e sono responsabili della completezza e dell'accuratezza dei loro report... I risultati negativi e quelli non conclusivi dovrebbero essere pubblicati, o resi comunque pubblicamente disponibili, analogamente a quelli positivi».

Tralasciando la discutibilità sul piano morale e scientifico di questa pratica, la mancata pubblicazione di tutti i risultati della ricerca costituisce innanzitutto un enorme spreco di risorse già limitate e diminuisce il valore sociale della ricerca. Inoltre, quando i risultati vengono pubblicati in maniera distorta o inadeguata, i ricercatori e le organizzazioni che finanziano la ricerca, di fatto, finiscono per raggirare anche i cittadini. Infine, dal punto di vista scientifico, il bias di pubblicazione e il reporting selettivo compromettono la validità delle revisioni sistematiche: infatti, sintetizzare un quadro parziale delle evidenze determina conclusioni distorte e meno precise sull'efficacia e sicurezza degli interventi sanitari.

Il 7 agosto, integrando l'iniziativa AllTrials, Douglas Altman e David Moher hanno lanciato una proposta (BMJ 2013;347:f4796): l'autore principale dello studio dovrebbe firmare una dichiarazione di trasparenza, quale elemento integrante della sottomissione dell'articolo alla rivista, dichiarando che:

a. il manoscritto è un resoconto onesto, accurato e trasparente dello studio a cui si riferisce; b. non è stato omesso alcun aspetto rilevante dello studio;

c. ogni eventuale discrepanza rispetto allo studio pianificato (ed eventualmente registrato) è stata spiegata. Editori e gruppi editoriali possono supportare questa iniziativa aggiornando le istruzioni per gli autori: in tal modo l'impegno a una pubblicazione completa e trasparente diverrebbe un requisito del processo di sottomissione dei manoscritti.

Considerato che il fine ultimo degli investimenti destinati alla ricerca sanitaria è il miglioramento della salute delle popolazioni, la vicenda Mario Negri-Gsk costituisce l'occasione per ribadire che tutta la ricerca condotta deve essere pubblicata in maniera accurata e completa. Ovviamente, per raggiungere questo irrinunciabile obiettivo tutti gli stakeholders devono essere pronti ad attuare numerose "innovazioni di rottura", come la scelta fatta dal Mario Negri:

• le Istituzioni dovrebbero applicare un approccio più rigoroso: ad esempio il Ssn dovrebbe rimborsare un farmaco solo se tut-

ti i dati di tutti i trial che lo riguardano sono pubblicamente accessibili, oppure inserire nel prontuario solo i farmaci di aziende che rendono pubblicamente disponibili i risultati di tutti i trial condotti;

• i comitati etici dovrebbero giocare un ruolo attivo nel prevenire il bias di pubblicazione, attraverso il monitoraggio pubblico dei protocolli approvati; inoltre, potrebbero verificare la pubblicazione dei trial precedenti dei ricercatori prima di autorizzare ulteriori progetti di ricerca;

• le riviste potrebbero attuare una politica simile a quella del Bmj, che prende in considerazione per la pubblicazione i trial su farmaci e dispositivi medici solo se gli autori si impegnano a rendere disponibili i dati in forma anonima, a seguito di richiesta motivata;

• le Università e tutti i centri coinvolti in sperimentazioni cliniche non dovrebbero sottoscrivere contratti di sponsorizzazione dove l'industria detiene la proprietà dei dati e può decidere di pubblicare o meno lo studio;

• i pazienti invitati a partecipare ai trial dovrebbero accettare il reclutamento solo se: a. il protocollo dello studio è stato registrato ed è pubblicamente accessibile; b. il protocollo fa riferimento a revisioni sistematiche delle evidenze disponibili che giustificano la necessità del trial; c. viene fornita una garanzia scritta che i risultati completi dello studio saranno pubblicati e inviati a tutti i partecipanti che lo desiderano e i dati saranno resi disponibili a tutte le parti interessate;

• l'industria farmaceutica deve accettare che non tutti i propri legittimi interessi possano prevalere sulla salute dei pazienti, valutando l'impatto dei "costi della trasparenza" nel proprio rischio di impresa.

La ricerca non pubblicata, o pubblicata parzialmente, comporta numerose conseguenze cliniche, economiche ed etiche: altera il profilo di efficacia-sicurezza dei trattamenti, aumenta i rischi per i pazienti, consuma preziose risorse, infrange il patto sottoscritto nel consenso informato e tradisce la fiducia dei partecipanti, convinti di contribuire al progresso della medicina.

Come ha dichiarato Garattini: «Il segreto posto sui risultati degli studi clinici rappresenta un'indebita spoliatura dei diritti dei pazienti e dei medici che partecipano allo studio: i dati in definitiva sono loro».

\* **Presidente Fondazione GIMBE**