

## AZIENDE &amp; TERRITORIO



ANGOLO DI PENNA

## Il trial clinico non è registrato? Il Comitato etico deve dire no

di Nino Cartabellotta\*

Il protocollo di tutte le sperimentazioni cliniche fa riferimento alla Dichiarazione di Helsinki che riporta i principi della World medical association per la ricerca sugli esseri umani. Rispetto agli obblighi etici relativi alla registrazione della ricerca e alla pubblicazione e divulgazione dei risultati, il testo non lascia alcun dubbio sulle responsabilità di ricercatori, sponsor ed editori, in quanto:

- «ogni studio di ricerca che coinvolge esseri umani deve essere registrato in un database pubblicamente accessibile prima dell'arruolamento del primo partecipante»;
- «ricercatori, autori, sponsor, editori e case editrici hanno obblighi etici in merito alla pubblicazione e alla divulgazione dei risultati della ricerca. I ricercatori hanno il dovere di rendere pubblicamente disponibili i risultati delle loro ricerche sugli esseri umani [...] Risultati negativi e non conclusivi devono essere pubblicati o resi pubblicamente disponibili, alla stessa maniera dei risultati positivi [...] I report di ricerche non conformi con i principi di questa Dichiarazione non dovrebbero più essere accettati per la pubblicazione».

Purtroppo, a fronte di milioni di soggetti arruolati nelle sperimentazioni cliniche per aumentare le conoscenze sugli effetti dei trattamenti per diverse malattie, principi etici di simile portata continuano a essere largamente ignorati perché, di fatto, non esiste alcun obbligo di legge a livello internazionale che impone di registrare e di pubblicare o di rendere disponibili in altra forma i risultati dei trial clinici.

In Italia, la normativa sulle sperimentazioni cliniche impone ai promotori di riportare gli eventi avversi, di garantire la "buona pratica clinica" e di dichiarare, al momento di richiedere l'approvazione del protocollo, che non sussiste vincolo alcuno alla pubblicazione dei risultati. Di fatto, nessun organismo effettua un follow-up sulle dichiarazioni fornite ai comitati etici e agli organismi regolatori, per cui il legittimo proprietario dei dati (ricercatore o industria) può decidere di non pubblicare i risultati. Infatti, verifiche sullo status di registrazione dei trial pubblicati dimostrano che circa il 40% delle sperimentazioni condotte su interventi sanitari attualmente in uso non è mai stato registrato: il dato è certamente "ottimistico", in quanto la stima non può tenere conto dei trial non registrati e mai pubblicati.

Per queste ragioni l'iniziativa internazionale AllTrials, lanciata nel gennaio 2013, chiede che «tutti i risultati di tutti i trial pregressi e futuri condotti su tutti gli interventi sanitari siano resi disponibili» per garantire decisioni realmente basate sulle evidenze ([www.alltrials.net](http://www.alltrials.net)). La petizione ha raccolto quasi 80.000 sottoscrizioni ed è sostenuta da oltre 450 organizzazioni, rappresentative di milioni di persone

Secondo AllTrials, il reporting di un trial clinico deve includere tre set fondamentali di informazioni: i dati relativi alla registrazione del trial, la sintesi dei risultati del trial, i dati completi su metodi e risultati del trial.

### 1. Dati relativi alla registrazione del trial.

Prima di iniziare il reclutamento dei partecipanti tutti i trial clinici pianificati dovrebbero essere registrati, insieme a una sintesi del protocollo di studio. I trial pregressi non registrati (inclusi quelli condotti prima dell'istituzione dei registri) dovrebbero essere registrati in maniera retrospettiva, in particolare se finalizzati a valutare gli effetti di farmaci o interventi sanitari ancora in uso. La mancata registrazione di un trial dovrebbe implicare conseguenze per sponsor e ricercatori: dal semplice diniego dell'autorizzazione del comitato etico a condurre la sperimentazione, all'impossibilità di accedere a finanziamenti istituzionali, sino al divieto di commercializzare il prodotto.

**2. Sintesi dei risultati del trial.** Entro un anno dalla conclusione del trial, una sintesi dei risultati dovrebbe essere resa pubblica dove il trial è stato registrato. La sintesi dei risultati di tutti i trial condotti su farmaci attualmente in uso dovrebbe essere oggi pubblicamente disponibile in un registro. Tale sintesi dovrebbe comprendere informazioni sull'outcome primario, su ogni outcome secondario e sulle analisi statistiche. Tutti i registri dovrebbero prevedere la registrazione standardizzata di queste informazioni.

### 3. Dati completi su metodi e risultati del trial.

Gli sponsor o altri soggetti che realizzano un report completo del trial per ottenere l'autorizzazione al commercio di un farmaco, o per qualunque altro scopo, dovrebbero renderlo pubblicamente disponibile. I report narrativi di eventi avversi e i dati dei singoli pazienti in un report completo possono essere redatti e resi disponibili su richiesta dei ricercatori, come già avviene per gli incident reports, con la ragionevole certezza che la richiesta non verrà respinta.

L'iniziativa AllTrials sembra già avere prodotto i suoi effetti: infatti, a seguito di una normativa approvata dall'Uk Health Research Authority - tra i sostenitori di AllTrials - nel Regno Unito dal 30 settembre 2013 è obbligatorio registrare tutte le sperimentazioni cliniche per ottenere l'approvazione del comitato etico (Bmj 2013;347:f5614).

Nella stessa direzione sembra finalmente muoversi l'Europa che il 2 aprile, al primo giro di consultazione, ha approvato il nuovo regolamento europeo sulle sperimentazioni cliniche dei farmaci, che dal 2016 dovrebbe rendere obbligatorie la registrazione di tutti i trial condotti in Europa e la pubblicazione dei relativi report entro un anno dalla loro conclusione, insieme a un sommario comprensibile da cittadini e pazienti.

L'importanza delle sperimentazioni cliniche per migliorare la salute delle popolazioni e le metodologie che ne accrescono l'etica, la trasparenza, la rilevanza clinica e il valore sociale sono al centro di un'altra importante iniziativa, la Giornata internazionale dei Trial clinici. Sotto l'egida dell'European clinical research infrastructures Network (Ecrin), ogni anno il 20 maggio si commemora il giorno in cui James Lind avviò nel 1747 il primo trial randomizzato che confrontava diversi trattamenti per lo scorbuto tra i marinai della marina militare inglese. In questa occasione, la Fondazione GIMBE ribadisce con fermezza che registrare tutti i trial clinici e pubblicarne tutti i risultati è un obbligo scientifico, etico e morale e invita tutti gli attori della ricerca clinica a condividere le azioni intraprese. In particolare, per il 2014 le azioni della Fondazione mirano a sensibilizzare le Istituzioni sull'importanza della registrazione dei trial clinici, che non rappresenta un optional metodologico, ma un requisito fondamentale per l'approvazione dei protocolli da parte dei comitati etici, ai quali spetta anche un'azione di monitoraggio pubblico sui protocolli approvati. Infatti, la ricerca non pubblicata, oltre ad avere pesanti ricadute cliniche ed economiche, infrange il patto sottoscritto con il consenso informato e tradisce la fiducia dei partecipanti, convinti di contribuire al progresso della medicina. Pertanto, 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.

Richieste eccessive? Forse... ma in tal caso il modulo di consenso informato dovrebbe esPLICITARE ai pazienti quello che oggi accade nella maggior parte dei casi: ovvero che i risultati di un trial vengono resi disponibili alla comunità scientifica solo se di interesse dello sponsor e/o dei ricercatori!

\* Presidente Fondazione GIMBE