

Integrità e trasparenza dei trial clinici: gli standard internazionali

Nino Cartabellotta¹

GREENHALG ET COLL¹. hanno recentemente decretato la “crisi” dell’Evidence-based Medicine (EBM) che, concentrandosi eccessivamente su aspetti statistici e metodologici, ha perso di vista il suo vero obiettivo: migliorare la salute delle persone e ottimizzare l’utilizzo delle risorse grazie a un’adeguata integrazione delle migliori evidenze in tutte le decisioni professionali, manageriali e di politica sanitaria. Gli autori, tuttavia, non vanno alla radice del problema: infatti, i veri limiti dell’EBM discendono dall’articolato processo con cui oggi la ricerca viene finanziata, prodotta e pubblicata generando le evidenze su cui basare la medicina e l’assistenza sanitaria². La ricerca biomedica, infatti, è afflitta da un fenomeno imbarazzante e sempre più diffuso: numerose scoperte inizialmente promettenti non determinano alcun miglioramento nell’assistenza sanitaria, perché solo raramente la ricerca concretizza evidenze robuste e affidabili^{3,4}.

Nel gennaio 2014 la prestigiosa rivista *The Lancet*, con la serie *Research: increasing value, reducing waste*, ha analizzato questo allarmante fenomeno concludendo che la maggior parte delle risorse investite nella ricerca non migliora l’assistenza sanitaria né la salute delle popolazioni, perché il sistema attuale genera ingenti sprechi a 5 livelli: definizione delle priorità della ricerca⁵, metodologie di pianificazione, conduzione e analisi statistica⁶, processo di gestione e regolamentazione⁷, accessibilità a tutti i dati raccolti dalla ricerca⁸, reale utilizzabilità dei risultati⁹.

Rilevanza. Oggi le priorità della ricerca non sono definite in relazione alla rilevanza dei quesiti per migliorare la salute di cittadini e pazienti: infatti, poiché l’agenda della ricerca è in larga parte dettata dall’industria, vengono trascurate numerose priorità rilevanti di salute, in particolare relative all’efficacia di interventi sanitari non farmacologici; inoltre, outcome rilevanti per i pazienti spesso non vengono misurati; infine, solo raramente i trial fanno riferimento a una revisione sistematica delle conoscenze disponibili per giustificare la reale necessità dello studio.

Metodologia. Il disegno dello studio, i metodi e le analisi statistiche nelle sperimentazioni cliniche sono spesso inadeguati e in oltre il 50% degli studi mancano misure adeguate per ridurre i bias; inoltre, un numero troppo elevato di trial clinici ha una potenza statistica insufficiente.

Regolamentazione. I processi di regolamentazione e gestione della ricerca non sono efficienti, sia perché gravosi e sproporzionati rispetto ai rischi reali per i pazienti, sia per le numerose corresponsabilità con altre fonti di sprechi e inefficienze: in particolare, per l’incapacità a mettere in atto sia filtri più rigorosi per i protocolli clinicamente irrilevanti (rilevanza) o dal disegno inadeguato (metodologia), sia azioni concrete per garantire la pubblicazione di tutti gli studi (accessibilità).

Accessibilità. I dati della ricerca oggi non sono completamente accessibili: consistenti evidenze dimostrano che almeno la metà dei trial clinici non è mai stato registrato e che il 50% di quelli registrati non sono mai stati pubblicati. Questo inaccettabile fenomeno, che riguarda prevalentemente

¹ Presidente della Fondazione GIMBE, Bologna
nino.cartabellotta@gimbe.org

mente gli studi con risultati negativi, determina inevitabilmente una sovrastima dell'efficacia dei trattamenti.

Usabilità. I report della ricerca spesso non sono utilizzabili e frequentemente mancano di numerose informazioni. Oltre al mancato reporting di oltre il 50% degli outcome definiti nel protocollo, le modalità di "somministrazione" degli interventi terapeutici sono inadeguatamente descritti in oltre il 30% dei casi; inoltre risultati dei trial clinici non vengono discussi alla luce delle conoscenze già disponibili, per cui non risulta chiaro cosa il nuovo studio aggiunge rispetto a quanto già noto.

A fronte di queste criticità, gli autori dei 5 articoli della serie hanno formulato specifiche raccomandazioni per incrementare il valore e ridurre gli sprechi della ricerca. In particolare, la serie di *The Lancet* riporta iniziative e strumenti che hanno recentemente trovato una favorevole convergenza per migliorare metodologia, etica, integrità, rilevanza e valore sociale della ricerca:

Dichiarazione di Helsinki, reporting statement (CONSORT per i trial clinici e SPIRIT per i protocolli di trial), iniziativa AllTrials che richiede di registrare tutti i trial clinici e riportarne tutti i risultati, statement dell'International Committee of Medical Journal Editors (proprietà dei dati, conflitti di interesse, registrazione dei trial, authorship), Committee for Publication Ethics (COPE) che supporta gli editori delle riviste nell'identificare episodi di cattiva condotta e frodi scientifiche. Molti di questi strumenti, grazie all'impegno della Fondazione GIMBE¹⁰, sono oggi disponibili in lingua italiana.

Oggi l'intero processo di regolamentazione delle sperimentazioni cliniche si dibatte in un paradosso inaccettabile: se da un lato è sproporzionato rispetto ai rischi reali per i pazienti, scoraggiando ricercatori e sponsor e riducendo il numero di trial approvati in Italia, dall'altro compromette gli interessi dei pazienti, sia perché dà il via libera a protocolli irrilevanti o dal disegno inadeguato, sia perché non è in grado di mettere

Siare
40 anni di esperienza
nella gestione delle
patologie respiratorie

New Falco 202 Evo
Ventilatore Presso-volumetrico

New CAP 700 Cough Assist
Flusso regolabile alto-medio-basso
Oscillazione da 1 a 20 Hz

HACKERMANN & BILD...
Divisione Home Care
Gruppo SIARE

www.siare.it

in atto azioni concrete per garantire la pubblicazione dei risultati. Di conseguenza, i comitati etici, indiscussi protagonisti del processo di regolamentazione, oltre a governare i “tradizionali” aspetti etici della ricerca (consenso informato, privacy, convenzione economica, fattibilità locale, etc.), devono introdurre in maniera sistematica nel processo di valutazione dei protocolli dei trial clinici standard internazionali validati.

Considerato che uno degli obiettivi istituzionali della Fondazione GIMBE è quello di migliorare qualità metodologica, etica, integrità, rilevanza clinica e valore sociale della ricerca sanitaria, in occasione della convention “Sperimentazioni cliniche: i comitati etici devono proteggere i pazienti da profitti e conflitti”¹¹, sono state avanzate tre proposte concrete per una maggiore tutela dei partecipanti ai trial clinici:

Utilizzare lo SPIRIT Statement, per valutare la completezza delle informazioni contenute nei protocolli delle sperimentazioni cliniche, in particolare quelle relative ad aspetti metodologici la cui carenza influenza negativamente la qualità della ricerca sperimentale.

Approvare definitivamente le sperimentazioni cliniche solo dopo la registrazione in uno dei registri primari dell'*International Clinical Trials Registry Platform*, iniziativa dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, secondo la quale “la registrazione di tutte le sperimentazioni cliniche è una responsabilità scientifica, etica e morale”.

Identificare precocemente e valutare con estrema cautela i protocolli di sperimentazioni cliniche potenzialmente irrilevanti per il progresso delle conoscenze, ma che rischiano di danneggiare i pazienti e alimentare gli sprechi della ricerca. A tal proposito, la Fondazione GIMBE ha stilato un elenco di segnali di allarme (*red flags*) che hanno trovato un ampio consenso tra i rappresentanti dei comitati etici presenti alla convention:

- il mancato riferimento a revisioni sistematiche delle conoscenze disponibili per giustificare la necessità del nuovo studio;

- l'esclusiva valutazione di outcome surrogati di rilevanza clinica non provata;

- lo sponsor che mantiene la proprietà dei dati e/o non consente l'accesso ai dati;

- il confronto verso placebo in presenza di trattamenti efficaci;

- i trial con disegno di non inferiorità;

- i trial di disseminazione.

Last but not least, se oltre il 25% degli sprechi in sanità consegue alla prescrizione/erogazione di interventi sanitari inefficaci e inappropriati¹², perché il SSN preferisce introdurre continuamente sul mercato trattamenti di efficacia non ancora provata piuttosto che investire in ricerca comparativa indipendente, in grado di generare conoscenze utili a ridurre gli sprechi? La proposta della Fondazione GIMBE è quella di destinare alla ricerca sull'efficacia comparativa degli interventi sanitari l'1% del fondo sanitario nazionale, perché senza ricerca in grado di produrre conoscenze rilevanti e immediatamente applicabili non può esserci sostenibilità per il Servizio Sanitario Nazionale.

BIBLIOGRAFIA

1. GREENHALGH T, HOWICK J, MASKREY N; *Evidence Based Medicine Renaissance Group. Evidence based medicine: a movement in crisis?* BMJ 2014;348:g3725.
2. CARTABELLOTTA A. *Gli sprechi della ricerca biomedica e la crisi dell'Evidence-based Medicine.* Evidence 2014;6(9): e1000088.
3. CHALMERS I, GLASZIOU P. *Avoidable waste in the production and reporting of research evidence.* Lancet 2009;374: 86–89.
4. MACLEOD MR, MICHIE S, ROBERTS I, et al. *Biomedical research: increasing value, reducing waste.* Lancet 2014;383:101-4.
5. CHALMERS I, BRACKEN MB, DJULBEGOVIC B, ET AL. *How to increase value and reduce waste when research priorities are set.* Lancet 2014;383:156-165.
6. IOANNIDIS JPA, GREENLAND S, HLATKY MA, ET AL. *Increasing value and reducing waste in research design, conduct, and analysis.* Lancet 2014;383:166-75.
7. AL-SHAHI SALMAN R, BELLER E, KAGAN J, ET AL. *Increasing value and reducing waste in biomedical research regulation and management.* Lancet 2014;383:176-85.
8. CHAN A-W, SONG F, VICKERS A, ET AL. *Increasing value and reducing waste: addressing inaccessible research.* Lancet 2014;383:257-66.
9. GLASZIOU P, ALTMAN DG, BOSSUYT P, ET AL. *Reducing waste from incomplete or unusable reports of biomedical research.* Lancet 2014;267-276.
10. Fondazione GIMBE. Traduzioni ufficiali. Disponibile a: www.gimbe.org/traduzioni-ufficiali. Ultimo accesso 15 settembre 2015.
11. CARTABELLOTTA A, FORNI A, IACONO C. *Sperimentazioni cliniche: i comitati etici devono proteggere i pazienti da profitti e conflitti.* Evidence 2014;6(11): e1000092.
12. BERWICK DM, HACKBARTH AD. *Eliminating waste in US health care.* JAMA 2012;307:1513-6.