

AllTrials: registrare tutti i trial clinici, pubblicarne tutti i risultati

Nino Cartabellotta¹



+ AllTrials

La Dichiarazione di Helsinki, che riporta i principi della *World Medical Association* per la ricerca sugli esseri umani, è il riferimento fondamentale per il protocollo di tutte le sperimentazioni cliniche¹. Rispetto agli obblighi etici relativi alla registrazione della ricerca e alla pubblicazione e divulgazione dei risultati, il testo elenca chiaramente obblighi e responsabilità di ricercatori, sponsor ed editori:

♦ “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”.

Tuttavia, all’insaputa di milioni di pazienti arruolati nei *trial* clinici finalizzati ad aumentare le conoscenze sugli effetti dei trattamenti per le più diverse patologie, principi etici di simile portata continuano ad essere largamente ignorati. Di fatto a livello internazionale non esiste ad oggi alcun obbligo di legge che imponga di registrare e di pubblicare o rendere accessibili i risultati delle sperimentazioni cliniche.

In Italia, la normativa sui trial si limita a imporre l’obbligo 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. Nella realtà dei fatti, tuttavia, poiché non viene fatto nessun monitoraggio sulle dichiarazioni fornite ai comitati etici e agli organismi regolatori, 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 pubblicati².

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

Per porre fine a questo scandalo inaccettabile nel 2013 è stata lanciata l'iniziativa internazionale *AllTrials*³ perché "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). La petizione ha raccolto quasi 80.000 sottoscrizioni ed è sostenuta da oltre 450 organizzazioni, che rappresentano milioni di cittadini.

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*⁴.

1. Dati relativi alla registrazione del *trial*. Prima del reclutamento del primo partecipante ogni *trial* clinico dovrebbe essere registrato, 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 *compliance* a questa regola 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 pubblicata dove il *trial* è stato registrato. La sintesi dei risultati di tutti i *trial* condotti su farmaci attualmente in uso dovrebbe essere oggi accessibile



GIMBE
EVIDENCE FOR HEALTH

SALVIAMO IL NOSTRO SSN

www.salviamo-SSN.it

in un registro e riportare 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. I *report* completi realizzati per l'autorizzazione al commercio di un farmaco, o per qualunque altro scopo, dovrebbero essere pubblicamente disponibili. I *report* narrativi di eventi avversi e i dati dei singoli pazienti in un *report* completo dovrebbero essere resi disponibili su richiesta dei ricercatori, come già avviene per gli *incident reports*. Grazie all'iniziativa *AllTrials* sono già stati fatti notevoli passi avanti: infatti, a seguito di una normativa approvata dall'*UK Health Research Authority* nel Regno Unito dal 30 settembre 2013 è obbligatorio registrare tutte le sperimentazioni cliniche per ottenere l'approvazione del comitato etico. 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, grazie al quale dal 2016 sarà obbligatoria 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.

Nell'ambito del suo sostegno all'iniziativa *AllTrials*⁵, la Fondazione GIMBE intende 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:

- ♦ il protocollo dello studio è stato registrato ed è pubblicamente accessibile;
- ♦ il protocollo fa riferimento a revisioni sistematiche delle evidenze disponibili che giustificano la necessità del *trial*;
- ♦ 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.

- 1) Dichiarazione di Helsinki della World Medical Association. Principi etici per la ricerca biomedica che coinvolge gli esseri umani. World Medical Association, ottobre 2013. Evidence 2013;5(10): e1000059.
- 2) CARTABELLOTTA A. Occultare i risultati dei trial clinici rappresenta la violazione di un obbligo scientifico, etico e morale. Evidence 2013;5(4): e1000039.
- 3) CHALMERS I, GLASZIOU P, GODLEE F. Tutti i trial devono essere registrati e tutti i risultati pubblicati. Ricercatori e sponsor non commerciali hanno le stesse responsabilità dell'industria. Evidence 2012;5(1): e1000032.
- 4) Cartabellotta A, Iacono C. *AllTrials*: nuove proposte per una ricerca trasparente. Evidence 2013;5(9): e1000058.
- 5) Fondazione GIMBE. *AllTrials*. Disponibile a: www.gimbe.org/alltrials