

GIMBE/ Convention dei Comitati etici: migliorare l'integrità e la rilevanza clinica dell'innovazione



Tutti gli sprechi della ricerca

La proposta: destinare l'1% del Fsn alle verifiche sull'efficacia comparativa

A 23 anni dalla sua nascita, l'Evidence-based medicine (Ebm) è stata recentemente dichiarata "ufficialmente in crisi" da Greenhalg et coll. (Bmj 2014; 348: g3725) in quanto, 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 la ricerca viene finanziata, prodotta e pubblicata generando le evidenze su cui basare la medicina e l'assistenza sanitaria. Oggi, infatti, la ricerca biomedica 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.

La prestigiosa rivista The Lancet, con la serie "Research: increasing value, reducing waste", ha recentemente 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: la definizione delle priorità della ricerca, le metodologie di pianificazione, conduzione e analisi statistica dei trial clinici, il processo di gestione e regolamentazione della ricerca, l'accessibilità a tutti i dati raccolti dai trial e la reale utilizzabilità dei risultati.

La serie di The Lancet richiama iniziative e strumenti che hanno recentemente trovato una favorevole convergenza per migliorare metodologia, etica, integrità, rilevanza e valore sociale della ricerca: la Dichiarazione di Helsinki, i reporting statement (Consort per i trial clinici e Spirit per i protocolli di trial), l'iniziativa AllTrials (v. box) che richiede di registrare tutti i trial clinici e riportarne tutti i risultati, gli statement dell'International Committee of Medical Journal Editors (proprietà dei dati, conflitti di interesse, registrazione dei trial, authorship), il Committee for Publication Ethics che supporta gli editori delle riviste nell'identificare episodi di cattiva condotta e frodi scientifiche. Molti di questi strumenti, grazie all'impegno della Fondazione Gimbe, sono oggi disponibili in lingua italiana (www.gimbe.org/traduzioni-ufficiali).

Oggi l'intero processo di regolamentazione della ricerca si dibatte in un paradosso inaccettabile: se da un lato risulta 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 in atto azioni concrete per garantire la pubblicazione dei risultati. Di conseguenza, i comitati etici italiani, indiscussi protagonisti del processo di regolamentazione, oltre a governare i "tradizionali" aspetti etici della ricerca (consenso informato, privacy, convenzione economica, fattibilità locale

Oltre 100 rappresentanti di 65 comitati etici provenienti da 16 regioni hanno partecipato il 7 novembre alla Convention "Sperimentazioni Cliniche: Nuove Sfide per i Comitati Etici", organizzata e interamente sostenuta dalla Fondazione Gimbe. Nella lettura inaugurale Nino Cartabellotta ha dimostrato che l'evoluzione delle conoscenze sull'efficacia delle terapie è condizionata negativamente da sprechi di risorse che affliggono i processi attraverso cui la ricerca viene commissionata, pianificata, condotta, analizzata, normata, gestita, disseminata e pubblicata. Silvio Garattini, Paola Mosconi e Marco Bobbio hanno ribadito la necessità di riallineare i legittimi interessi dell'industria ai bisogni di cittadini e pazienti, grazie anche al loro coinvolgimento attivo nel definire le priorità della ricerca e rigorose policy sui conflitti di interesse. Nicola Montanaro e Aldo Maggioni hanno approfondito il tema della ricerca no-profit, sottolineando la carenza di risorse dedicate nel nostro Paese, ma anche la necessità di nuovi impulsi normativi. L'Agenzia Italiana del Farmaco, con gli interventi di Donatella Gramaglia e Paola Aita, ha illustrato il nuovo regolamento europeo sulla sperimentazione clinica di medicinali e presentato la nuova piattaforma dell'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei medicinali. Il report integrale dell'evento è disponibile a: www.gimbe.org/comitati-etici-2014

Fari puntati sulla trasparenza dei trials

+ AllTrials

- Lanciata nel gennaio 2013 con l'obiettivo di registrare tutti i trial riportandone integralmente metodi e risultati, l'iniziativa AllTrials è promossa da Bad Science, Bmj, Centre for Evidence-based Medicine, Cochrane Collaboration, James Lind Initiative, Public Library of Science, Sense About Science.

- AllTrials è sostenuta da oltre 500 organizzazioni e più di 80.000 persone hanno sottoscritto la petizione.

- In Italia, la Fondazione Gimbe sostiene attivamente l'iniziativa AllTrials ed esorta istituzioni, agenzie regolatorie, enti di ricerca, comitati etici e ricercatori a intraprendere tutte le azioni necessarie per raggiungere questo irrinunciabile obiettivo etico, scientifico e morale (www.gimbe.org/alltrials).

- Secondo AllTrials i pazienti invitati a partecipare a un trial clinico devono accettare solo se:

1. Il protocollo dello studio è stato registrato ed è pubblicamente accessibile.
2. Il protocollo fa riferimento a revisioni sistematiche che giustificano la necessità del trial.
3. Il paziente riceve una garanzia scritta che i risultati completi dello studio saranno pubblicati e inviati a tutti i partecipanti che lo desiderano.

Attenzione ai protocolli di trial

- ... che non fanno riferimento a revisioni sistematiche
- ... con outcome surrogati, di rilevanza clinica non provata
- ... in cui lo sponsor mantiene la proprietà dei dati
- ... vs placebo in presenza di trattamenti efficaci
- ... con disegno di non inferiorità
- ... di disseminazione

Seeding trials: un abile strumento di marketing

- I trial di disseminazione sono **finti studi scientifici** il cui vero obiettivo non è produrre nuove conoscenze, ma permettere ai medici di familiarizzare con l'uso di un farmaco in arrivo sul mercato
- Per le loro caratteristiche sono **assolutamente non etici** ed espongono i partecipanti a **inutili rischi**
- Si caratterizzano per il **coinvolgimento di un numero elevato** di centri sperimentali, la richiesta di **arruolare pochi pazienti** (spesso 1-2)
- Per ciascun paziente arruolato prevedono un **compenso molto elevato** e **sproporzionato** rispetto a una **sperimentazione clinica tradizionale**

Standard internazionali per migliorare qualità metodologica, etica e integrità delle sperimentazioni cliniche

Le iniziative	I contenuti
Dichiarazione di Helsinki ● www.gimbe.org/pagine/1986/it/dichiarazione-di-helsinki	Principi etici per la ricerca biomedica che coinvolge gli esseri umani
CONSORT Statement 2010 ● www.gimbe.org/pagine/574/it/consort	Linee guida per il reporting dei trial randomizzati
SPIRIT Statement ● www.gimbe.org/pagine/927/it/spirit	Linee guida per il reporting dei protocolli di trial clinici
AllTrials ● www.gimbe.org/alltrials	Iniziativa finalizzata a registrare tutti i trial e a pubblicarne tutti i risultati
International Clinical Trials Registry Platform ● www.who.int/ictrp	Piattaforma internazionale dell'Oms destinata alla registrazione dei trial clinici
International Committee of Medical Journal Editors ● www.icmje.org	Statement su proprietà dei dati, conflitti di interesse, registrazione dei trial, authorship
Committee for Publication Ethics ● publicationethics.org	Supporta gli editori delle riviste biomediche a identificare cattiva condotta nella ricerca e frodi scientifiche
UK Database of Uncertainties about the Effects of Treatments (UK DUETs) ● www.library.nhs.uk/duets	Banca dati di incertezze sull'efficacia dei trattamenti
James Lind Alliance ● www.lindalliance.org	Iniziativa che, coinvolgendo pazienti e caregiver, ha identificato le "top 10" incertezze della ricerca in circa 30 malattie

ecc.), devono introdurre in maniera sistematica nel processo di valutazione dei protocolli dei trial clinici gli 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 sono state avanzate ai comitati etici alcune proposte concrete per una maggiore tutela dei partecipanti alle sperimentazioni cliniche:

- utilizzare lo Spirit statement, per valutare la completezza delle informazioni contenute nei protocolli delle sperimentazioni cliniche, in particolare quelle relative ad aspetti metodolo-

gici generalmente trascurati, 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 proposi-

to, la Fondazione Gimbe ha stilato un elenco di segnali di allarme, contrassegnati da red flags: 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 (v. box).

Dal palco della Convention il messaggio conclusivo è stato lanciato alla politica: se oltre il 25% degli sprechi in sanità consegue alla prescrizione/ erogazione di interventi sanitari ineffi-

caci e inappropriati, 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 Fondazione Gimbe propone 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.

Nino Cartabellotta
presidente Fondazione Gimbe