Un registro pubblico delle sperimentazioni cliniche per pubblicarne i risultati

Data 08 settembre 2004
Autore admin

L'altruismo e la fiducia sono al cuore della ricerca sui soggetti umani. I volontari si offrono volontariamente per la ricerca perché ritengono che la loro partecipazione contribuirà a migliorare la salute di altri e che i ricercatori minimizzeranno i rischi dei partecipanti. In cambio chi intraprende la ricerca ha l' obbligo di condurla moralmente e di segnalarla onestamente. La segnalazione onesta comincia con il rivelare l'esistenza di tutti gli studi clinici, persino quelli che risultano a sfavore del prodotto di chi finanzia di ricerca.

Purtroppo, la segnalazione selettiva dei trials accade e questo distorce il corpo delle prove disponibili per chi deve prendere decisioni cliniche. I ricercatori (ed editori di riviste) sono generalmente più entusiasti della pubblicazione delle prove che mostrano un grande effetto di un nuovo trattamento (prove positive) o un'equivalenza di 2 metodi di trattamento (prove di non inferiorità). I ricercatori (e le riviste) tipicamente sono assai meno interessati alle prove che indicano che un nuovo trattamento è inferiore al trattamento standard (prove negative) e perfino meno intersssati alle prove che sono nè chiaramente positive nè chiaramente negative, poiché le prove inconcludenti non porteranno a cambiamenti della pratica clinica. Indipendentemente dal loro interesse scientifico, i risultati delle sperimentazioni che mettono a rischio interessi finanziari sono particolarmente soggette a rimanere non pubblicati e nascosti al pubblico. Nonostante gli interessi degli sponsors o degli autori , chiunque dovrebbe poter sapere dell'esistenza di ogni sperimentazione e delle sue principali caratteristiche.

L'argomentazione contro la segnalazione selettiva è ancora più stringente per quei trials i cui risultati potrebbero tradursi in variazioni nella pratica clinica corrente. Piuttosto che una singola sperimentazione, è solitamente un insieme, di molti studi concordanti, che cambia la pratica medica. Quando gli sponsors od i ricercatori celano i risultati di alcuni studi non pubblicandone i risultati, questi studi non possono influenzare il modo di pensare dei pazienti, dei clinici, di altri ricercatori e degli esperti che scrivono le linee-guida o decidono sulle politiche di assicurarive e di rimborso. Se tutte le sperimentazioni fossero registrate in un registro pubblico sin dal loro inizio, l'esistenza di ogni trial sarebbe pubblica e tutti coloro che sono interessati alla ricerca clinica potrebbero esplorare la gamma completa dell'evidenza clinica. Siamo attualmente lontani da questo ideale, in quanto la registrazione è in gran parte volontaria, l'insieme dei dati di registrazione e l'accesso al pubblico variano da caso a caso ed i registri contengono soltanto una piccola parte delle sperimentazioni che vengono effettuate. In questo editoriale, pubblicato simultaneamente su tutte le testate dei membri, il comitato internazionale degli editori di riviste mediche (ICMJE) propone la registrazione completa dei trials come soluzione al problema della conoscenza selettiva ed annuncia che, per promuovere questo obiettivo, tutte le undici riviste che fanno capo ai membri del ICMJE adotteranno la politica di pubblicare solo le sperimentazioni registrate. Le riviste dei membri del ICMJE richiederanno che per essere prese in considerazione per la pubblicazione, le sperimentazioni dovranno essere inserite in un pubblico registro. I trials dovranno essere registrati prima o al massimo al momento dell'arruolamento dei pazienti. Questa politica si applicherà a tutte le sperimentazioni il cui arruolamento inizierà dopo il primo luglio 2005. Per le sperimentazioni il cui arriuolamento sia iniziato prima di tale data, le pubblicazioni dei membri del ICMJE richiederanno la registrazione entro il tredici settembre 2005, prima di prendere in considerazione lo studio per la pubblicazione. Parliamo soltanto per noi stessi, ma consigliamo ai redattori di altre riviste biomediche di adottare politiche simili. A tal fine, il ICMJE definisce sperimentazione clinica un progetto di ricerca che assegni soggetti umani a gruppi di confronto o di intervento per studiare la relazione causa-effetto tra un dato intervento medico ed un effetto sulla salute. Gli studi progettati per altri scopi, come quelli di farmacocinetica o di tossicità (per esempio, le sperimentazioni di fase 1), sarebbero esentati dalla registrazione. Il ICMJE non sostiene un particolare registro, ma le riviste che ne fanno parte richiederanno agli autori di registrare il trial in un registro che risponda a parecchi requisiti. La registrazione deve essere gratuitamente accessibile al pubblico. Il registro deve essere aperto a tutti i futuri registratori e controllato da un'organizzazione non a scopo di lucro. Ci deve essere un meccanismo per accertare la validità dei dati e la registrazione deve essere ricercabile elettronicamente. Una registrazione accettabile deve includere come minimo le seguenti informazioni: un numero identificante unico, una descrizione dell'intervento (o interventi) e del confronto (o confronti) studiati, una definizione dell'ipotesi di studio, degli obiettivi primari e secondari, dei tests di verifica, dei criteri di inclusione, delle varie date chiave nella tempistica dello studio (registrazione, inizio effettivo previsto, data prevista o reale dell'ultimo follow-up, di chiusura per l'immisisone di dati e data in cui lo studio sia considerato completato), l'indicazione del numero di soggetti target, delle fonti di finanziamento e dei recapiti dell'investigatore principale. Per quanto ci è dato sapere, attualmente soltanto www.clinicaltrials.gov, sponsorizzato dalla US National Library of Medicine, soddisfa questi requisiti; ci possono essere altri registri, adesso o in avvenire, che siano conformi a tutti questi requisiti. Il registro è soltanto uno dei mezzi per giungere all'obiettivo della completa trasparenza sulla realizzazione e sui risultati dei trails clinici. Gli sponsors delle ricerche cliniche possono sostenere che il registro pubblico delle sperimentazioni cliniche provocherà inutili ritardi burocratici ed annullerà il loro vantaggio competitivo concedendo ai competitori l'accesso completo ai loro programmi di ricerca. Sosteniamo che l'aumento di fiducia del pubblico nella ricerca clinica compenserà i costi della rivelazione completa dei trials clinici. I pazienti che si offrono volontariamente per partecipare alle sperimentazioni cliniche meritano di sapere che il loro contributo a migliorare la salute umana sarà a disposizione di coloro che devono prendere decisioni in ambito sanitario. La conoscenza, resa possibile dal loro altruismo collettivo, deve essere accessibile a tutti. La registrazione dei trials porterà un contributo al raggiungimento di questo obiettivo.

Catherine D. DeAngelis, MD, MPH; Jeffrey M. Drazen, MD; Frank A. Frizelle, MBChB, MMedSc, FRACS; Charlotte Haug, MD, PhD, MSc; John Hoey, MD; Richard Horton, FRCP; Sheldon Kotzin, MLS; Christine Laine, MD, MPH; Ana Marusic, MD, PhD; A. John P. M. Overbeke, MD, PhD; Torben V. Schroeder, MD, DMSc; Hal C. Sox, MD; Martin B. Van Der Weyden, MD

Author Affiliations: Dr DeAngelis is editor-in-chief, JAMA; Dr Drazen is editor-in-chief, New England Journal of Medicine; Prof Frizelle is editor, The New Zealand Medical Journal; Dr Haug is editor-in-chief, Norwegian Medical Journal; Dr Hoey is editor, CMAJ; Dr Horton is editor, The Lancet; Mr Kotzin is executive editor, MEDLINE; Dr Laine is senior deputy editor, Annals of Internal Medicine; Dr Marusic is editor, Croatian Medical Journal; Dr Overbeke is executive editor, Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde (Dutch Journal of Medicine); Dr Schroeder is editor, Journal of the Danish Medical Association; Dr Sox is editor, Annals of Internal Medicine; and Dr Van Der Weyden is editor, The Medical Journal of Australia.

fonte: JAMA. 2004;292:(DOI 10.1001/jama.292.11.1363). L'iniziativa appare lodevole ma insufficiente e troppo sbilanciata quanto ad impegno a carico degli sponsors. Essa, infatti, non risolve il problema principale ossia la non pubblicazione di risultati negativi o dubbi o inconcludenti. Il fatto che un trial sia iscritto secondo certi parametri in un pubblico registro, non risolve affatto il problema della mancata diffusione dei dati nella comunità medica internazionale. Sarà sempre possibile, infatti, non pubblicare i dati di un trial negativo. Anche se i risultati saranno accessibili a tutti chi si assumerà l'onere di diffonderli? La proposta che mi sento di formulare e che intendo, modestamente sottoporre anche al ICMJE è la seguente: lo sponsor, gli Autori dello studio e gli estensori del report clinico firmano con ICMJE un contratto in cui tutti si impegnano, ognuno per la propria parte, a pubblicare i risultati dello studio registrato, qualunque essi siano. I costi delle pubblicazioni negative dovrebbero essere equamente ripartiti tra enti pubblici, lo stesso ICMJE (rischio d'impresa per finalità pubbliche) e sponsor. A carico degli Autori non dovrebbe andare nessuna penalizzazione, né in termine di ritorno scientifico, né in termini economici, se lo studio desse risultati negativi per evitare ogni tentazione e minimizzare i rischi di alterazione dei risultati dello studio al fine di ottenere risultati positivi. I membri del ICMJE dovrebbero inoltre impegnarsi a dare ad un trial con risultato negativo lo stesso risalto che sarebbe stato accordato qualora lo studio avesse prodotto risultati positivi. Solo in questo modo saremo certi che non solo un trial sia stato effettuato, ma anche che i relativi risultati saranno divulgati con la stessa enfasi di ogni altro lavoro. Anche gli editori devono contribuire a questo risultato; è troppo comodo chiedere che siano solo gli sponsors a sostenere i costi dell'operazione trasparenza. Se il fine è il rispetto e la valorizzazione dell'altruismo dei volontari nell'acquisizione e nella conoscenza di tutte le informazioni, gli editori prima di tutto devono rinunciare alla politica di far pagare per consultare le riviste, almeno nella forma elettronica. L'operazione rispetto e trasparenza passa attraverso l'impegno di tutta la filiera, nessuno deve tirarsi indietro e puntare l'indice contro gli altri. Che ognuno faccia la sua parte!

Luca Puccetti