

Trial clinici: quanto spreco! Non registrati, interrotti, non pubblicati, distorti e irrilevanti

Antonino Cartabellotta^{1*}, Corrado Iacono², Sandra Petraglia³, Luca Pani³

¹Fondazione GIMBE, ²Dipartimento Farmaceutico AUSL di Bologna, ³Agenzia Italiana del Farmaco

I trial clinici controllati e randomizzati costituiscono il gold standard della ricerca per valutare l'efficacia degli interventi sanitari, ma la loro reale utilità per la comunità scientifica e per l'assistenza sanitaria è condizionata da sprechi che possono influenzerli negativamente a vari livelli, in quanto possono essere non registrati, interrotti, non pubblicati, distorti o semplicemente irrilevanti¹.

- **Trial non registrati.** Circa il 40% dei trial pubblicati non è mai stato registrato^{2,3,4,5}. Considerato che questa stima non può tenere conto delle sperimentazioni non registrate e mai pubblicate, un enorme numero di trial sono andati completamente perduti: sino alla fine degli anni '90 perché non esistevano i registri di trial; successivamente perché non esiste alcun obbligo alla registrazione delle sperimentazioni cliniche, che rimane una decisione volontaria di ricercatori e sponsor, anche se oggi è fortemente sostenuta da più parti: Dichiarazione di Helsinki⁶, *International Committee of Medical Journal Editors*⁷, *World Health Organization*⁸, *US National Institutes of Health*⁹, *European Medicines Agency*^{10,11}, *AllTrials*¹².

- **Trial interrotti.** Una considerevole percentuale, difficile da quantificare, di sperimentazioni cliniche non è mai stata completata. Talvolta l'interruzione è la scelta migliore, come nel caso di trial che si rivelano inutili dopo il loro avvio perché emergono nuove e conclusive evidenze sugli interventi in studio. In altri casi, invece, l'interruzione è dovuta all'incapacità di reclutare un numero sufficiente di partecipanti, criticità che in genere emerge dopo alcuni mesi dall'avvio della sperimentazione¹³. Tuttavia, nella maggior parte dei casi l'interruzione dei trial potrebbe essere evitata prestando maggiore attenzione alla pianificazione e alle valutazioni iniziali sul reclutamento prima di avviare lo studio.

- **Trial non pubblicati.** Il problema della mancata pubblicazione dei trial completati è noto da oltre 20 anni, è ampiamente documentato in letteratura^{14,15,16}, ma non è mai stato risolto in maniera definitiva. Una revisione sistematica condotta dal *NHS National Institute for Health Research* ha documentato che circa il 50% dei trial condotti sui farmaci, anche se completati, non vengono mai pubblicati per esteso dalle riviste biomediche e che i trial con risultati positivi hanno il doppio delle probabilità di essere pubblicati rispetto a quelli con risultati negativi¹⁷. Questi fenomeni riguardano tutti i trial, indipendentemente dal numero di pazienti arruolati, dal paese in cui viene condotta la sperimentazione clinica, dalla fase di sviluppo di un farmaco o dalla fonte di finanziamento

istituzionale o commerciale. Indipendentemente dalla pubblicazione sulle riviste biomediche, la campagna *AllTrials* chiede di rendere pubblicamente disponibile, entro un anno dalla conclusione del trial, una sintesi dei risultati dove il trial è stato registrato.

- **Trial distorti.** Paradossalmente, i trial pubblicati rappresentano l'anello debole delle conoscenze: infatti, consistenti evidenze dimostrano che molto spesso solo alcuni degli outcome previsti nel protocollo vengono riportati e molti di questi vengono manipolati durante l'analisi e il reporting¹⁸. Inoltre, le deduzioni dei ricercatori tendono a enfatizzare i benefici e a minimizzare i rischi degli interventi sanitari, con conseguente distorsione del loro profilo rischio-beneficio¹⁹.

- **Trial irrilevanti.** Molte sperimentazioni cliniche, registrate o meno, completate o meno e pubblicate o meno, rappresentano uno spreco perché i quesiti a cui rispondono e/o gli outcome misurati sono clinicamente irrilevanti²⁰. Se si considera il numero di trial avviati ogni anno, la scarsa rilevanza clinica rappresenta la causa principale degli sprechi della ricerca.

Oggi l'intero processo della conduzione delle sperimentazioni cliniche dovrebbe essere caratterizzato da una maggiore *accountability*¹: i ricercatori che avviano una sperimentazione dovrebbero essere rintracciabili per fornire informazioni sullo status della ricerca, in particolare sui trial non pubblicati e su quelli di cui non si conosce l'esito. I trial controllati dovrebbero essere adeguatamente randomizzati (attualmente oltre la metà di quelli pubblicati non lo sono) e utilizzare varianti metodologiche coerenti con il loro obiettivo. Dovrebbero

Citazione. Cartabellotta A, Iacono C, Petraglia S et al. Trial clinici: quanto spreco! Non registrati, interrotti, non pubblicati, distorti e irrilevanti. *Evidence* 2015;7(3): e1000107.

Pubblicato 30 marzo 2015

Copyright. 2015 Cartabellotta. Questo è un articolo open-access, distribuito con licenza *Creative Commons Attribution*, che ne consente l'utilizzo, la distribuzione e la riproduzione su qualsiasi supporto esclusivamente per fini non commerciali, a condizione di riportare sempre autore e citazione originale.

Fonti di finanziamento. Nessuna.

Conflitti di interesse. AC è il Presidente del GIMBE, organizzazione no-profit che svolge attività di formazione e ricerca sugli argomenti trattati nell'articolo.

Provenienza. Non commissionato, non sottoposto a peer-review.

* E-mail: nino.cartabellotta@gimbe.org

rispondere a quesiti rilevanti per pazienti e cittadini, che hanno il diritto di essere realmente informati – da revisioni sistematiche delle evidenze disponibili²¹ – sulla reale necessità della ricerca per cui firmano il consenso. Dovrebbero essere di adeguata potenza statistica e utilizzare nel gruppo di controllo il miglior trattamento già disponibile. Dovrebbero sempre essere registrati in banche dati a pubblico accesso riportando tutti i dettagli richiesti. Dovrebbero evitare di affidare allo sponsor la proprietà dei dati, che dovrebbero essere sempre resi pubblici, anche in forma grezza.

Il 12° Rapporto Nazionale su “La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia” ha riportato che nel periodo 2008-2012 sono state approvate in Italia 3.684 sperimentazioni cliniche, di cui 1.381 (37.5%) finanziate da promotori no-profit²². A tal proposito, la legge che nel 2004 ha istituito l’Agenzia Italiana per il Farmaco (AIFA) chiedeva alle aziende farmaceutiche di contribuire con il 5% delle spese promozionali a un fondo da destinare in parte a un programma di ricerca indipendente sui farmaci. Attraverso questo programma l’AIFA ha finanziato 207 progetti di ricerca con quasi 100 milioni di euro negli anni 2005, 2006, 2007, 2008 e 2010, mentre non si conoscono ancora i risultati del bando 2012, l’ultimo a essere pubblicato.

Recentemente, numerose istituzioni di ricerca hanno chiesto a gran voce sia di completare la valutazione del bando 2012, sia di riprendere il programma di ricerca indipendente, fondamentale per valutare l’efficacia di interventi sanitari trascurati dall’industria²³. Questo appello, ripreso anche dal *British Medical Journal*²⁴, è stata anche oggetto di una interrogazione parlamentare²⁵ da cui sono emersi l’impegno dell’AIFA a completare la valutazione del bando 2012 e la disponibilità per la ricerca indipendente di circa 38 milioni di euro relativi agli anni 2010-2015 e mai utilizzati²⁶. Tuttavia, alcune risposte del sottosegretario alla Salute non hanno convinto né i ricercatori²⁷, né la senatrice Dirindin²⁸ prima firmataria dell’interrogazione.

Consapevoli che è indispensabile ripristinare la cadenza annuale del programma di ricerca indipendente AIFA, che rappresenta una straordinaria opportunità per ricercatori, professionisti sanitari e pazienti, le evidenze accumulate negli ultimi anni sugli sprechi della ricerca suggeriscono che è altrettanto fondamentale conoscere il “fato” degli studi finanziati. Infatti, come ha riportato nel gennaio 2014 *The Lancet*, con la serie *Research: increasing value, reducing waste*²⁹, la maggior parte delle risorse investite nella ricerca biomedica non migliora l’assistenza sanitaria né la salute delle popolazioni³⁰, perché il sistema genera ingenti sprechi a 5 livelli: la definizione delle priorità della ricerca²⁰, le metodologie di pianificazione, conduzione e analisi statistica³¹, il processo di gestione e regolamentazione della ricerca³², l’accessibilità

a tutti i dati raccolti dalla ricerca³³ e la reale utilizzabilità dei risultati³⁴.

In linea con queste evidenze, la domanda sorge spontanea: quanti tra i 207 progetti finanziati dal programma di ricerca indipendente AIFA sono stati pubblicati e quanti invece non lo sono perché ancora corso, interrotti o non pubblicati?

A questo interrogativo intende rispondere il progetto di ricerca promosso dalla Fondazione GIMBE “Ricerca indipendente sui farmaci in Italia: studio cross-sectional sui progetti finanziati dall’AIFA”. Oltre a fornire informazioni sul “fato” della ricerca finanziata con fondi pubblici, al momento della riattivazione del programma di ricerca indipendente, i risultati potrebbero essere utilizzati per rimodulare i criteri di selezione dei progetti e le modalità per erogare le tranche del finanziamento, al fine di massimizzare il *value* e ridurre gli sprechi della ricerca indipendente. Infatti, in un’era di risorse sempre più limitate le Istituzioni pubbliche non possono più limitarsi a finanziare progetti di ricerca, ma devono costruire nuove alleanze con i ricercatori al fine di garantire la pubblicazione di evidenze rilevanti per la pratica clinica e indispensabili per la sostenibilità del servizio sanitario.

In occasione della 10a Conferenza Nazionale la Fondazione GIMBE ha assegnato la borsa di studio “Gioacchino Cartabellotta” al dott. Corrado Iacono per la realizzazione del progetto: lo studio, che coinvolgerà alcuni ricercatori internazionali, sarà realizzato in collaborazione con l’AIFA che renderà disponibili i dati necessari, senza alcun onere finanziario.

È giunto il momento di capire se è più etico non finanziare la ricerca indipendente oppure aver finanziato per anni studi che non hanno portato alcun beneficio al nostro SSN!

BIBLIOGRAFIA

1. Ioannidis JP. Clinical trials: what a waste. *BMJ* 2014;349:g7089.
2. Killeen S, Sourallous P, Hunter IA, Hartley JE, Grady HL. Registration rates, adequacy of registration, and a comparison of registered and published primary outcomes in randomized controlled trials published in surgery journals. *Ann Surg* 2014 Jan;259:193-6.
3. Ross JS, Mulvey GK, Hines EM, Nissen SE, Krumholz HM. Trial publication after registration in ClinicalTrials.gov: a cross-sectional analysis. *PLoS Med* 2009;6:e1000144.
4. Bourgeois FT, Murthy S, Mandl KD. Outcome reporting among drug trials registered in ClinicalTrials.gov. *Ann Intern Med*. 2010;153:158-66.
5. Zarin DA, Tse T, Williams RJ, Califf RM, Ide NC. The ClinicalTrials.gov results database—update and key issues. *N Engl J Med* 2011;36:852-60.
6. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA* 2013;310:2191–2194.
7. International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE).

- Clinical Trials Registration. In: Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals. December 2014. Disponibile a: www.icmje.org/recommendations/browse/publishing-and-editorial-issues/clinical-trial-registration.html. Ultimo accesso 29 marzo 2015.
8. World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Disponibile a: www.who.int/ictrp. Ultimo accesso 29 marzo 2015.
9. US National Institutes of Health. HHS and NIH take steps to enhance transparency of clinical trial results. 19 November 2014. Disponibile a: www.nih.gov/news/health/nov2014/od-19.htm. Ultimo accesso 29 marzo 2015.
10. Groves T. Big strides in Europe towards clinical trial transparency. *BMJ* 2014;349:g6276.
11. Bonini S, Eichler HG, Wathion N, Rasi G Transparency and the European Medicines Agency--sharing of clinical trial data. *N Engl J Med* 2014;371:2452-5.
12. AllTrials. Disponibile a: www.alltrials.net. Ultimo accesso 29 marzo 2015.
13. Haidich AB, Ioannidis JP. Patterns of patient enrollment in randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 2001;54:877-83.
14. Manzoli L, Flacco ME, D'Addario M, Capasso L, De Vito C, Marzuillo C, et al. Non-publication and delayed publication of randomized trials on vaccines: survey. *BMJ* 2014;348:g3058.
15. Jones CW, Handler L, Crowell KE, Keil LG, Weaver MA, Platts-Mills TF. Non-publication of large randomized clinical trials: cross sectional analysis. *BMJ* 2013;347:f6104.
16. Ross JS, Tse T, Zarin DA, Xu H, Zhou L, Krumholz HM. Publication of NIH funded trials registered in ClinicalTrials.gov: cross sectional analysis. *BMJ* 2012;344:d7292.
17. Song F, Parekh S, Hooper L, et al. Dissemination and publication of research findings: an updated review of related biases. *Health Technol Assess* 2010;14(8). Disponibile a: www.hta.ac.uk/fullmono/mon1408.pdf. Ultimo accesso: 29 marzo 2015.
18. Page MJ, McKenzie JE, Kirkham J, Dwan K, Kramer S, Green S, et al. Bias due to selective inclusion and reporting of outcomes and analyses in systematic reviews of randomized trials of healthcare interventions. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;10:MR000035.
19. Boutron I, Dutton S, Ravaud P, Altman DG. Reporting and interpretation of randomized controlled trials with statistically nonsignificant results for primary outcomes. *JAMA* 2010;303:2058-64.
20. 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.
21. Kleinert S, Benham L, Collingridge D, Summerskill W, Horton R. Further emphasis on research in context. *Lancet* 2014;384:2176-7.
22. Agenzia Italiana per il Farmaco e Osservatorio nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei medicinali (OsSC). La Sperimentazione Clinica dei medicinali in Italia. 12° Rapporto Nazionale, 2013. Disponibile a: www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/12_Rapporto_dic%2013_ITA.pdf. Ultimo accesso 29 marzo 2015.
23. Traversa G. I ritardi della ricerca indipendente AIFA. *Ricerca e Pratica* 2014;30:270-2.
24. Turone F. Italy's austerity measures have led to delays in allocating research funds. *BMJ* 2015;350:h785.
25. Ricerca. Dirindin (Pd): "Aifa sblocchi il bando 2012 per quella indipendente". *Quotidiano Sanità*, 22 gennaio 2015. Disponibile a: www.quotidianosanita.it/governo-e-parlamento/articolo.php?articolo_id=25520. Ultimo accesso 29 marzo 2015.
26. De Filippo risponde in Commissione Sanità su Avastin, malattie rare e finanziamenti ricerca indipendente. *Quotidiano Sanità* 24 febbraio 2015. Disponibile a: www.quotidianosanita.it/governo-e-parlamento/articolo.php?articolo_id=26209. Ultimo accesso 29 marzo 2015.
27. Traversa G. Nota sulla risposta del Governo all'interrogazione parlamentare sulla ricerca indipendente dell'AIFA. *Ricerca e Pratica* 2015;31;1.
28. Dirindin N. 38 milioni in attesa di essere utilizzati: il Governo finanzia la ricerca indipendente. *Sanità* 24, 26 febbraio 2015. Disponibile a: www.sanita24.ilsole24ore.com/art/commenti/2015-02-26/milioni-attesa-essere-utilizzati-195707.php?uuid=AbBPeOJL. Ultimo accesso 29 marzo 2015.
29. Macleod MR, Michie S, Roberts I, et al. Biomedical research: increasing value, reducing waste. *Lancet* 2014;383: 101-04.
30. Cartabellotta A. Gli sprechi della ricerca biomedica e la crisi dell'Evidence-based Medicine. *Evidence* 2014;6(9):e1000088
31. Ioannidis JPA, Greenland S, Hlatky MA, et al. Increasing value and reducing waste in research design, conduct, and analysis. *Lancet* 2014;383:166-75.
32. 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.
33. Chan A-W, Song F, Vickers A, et al. Increasing value and reducing waste: addressing inaccessible research. *Lancet* 2014;383:257-66.
34. Glasziou P, Altman DG, Bossuyt P, et al. Reducing waste from incomplete or unusable reports of biomedical research. *Lancet* 2014;383:267-276.