

Quando i **DATI** rimangono **NASCOSTI**

Rita Banzi, Antonio Clavenna e Giulio Formoso

per l'Associazione
Alessandro Liberati – Cochrane Affiliate Centre

Il fatto che non tutti i dati derivanti dagli studi clinici abbiano uguale visibilità e possibilità di essere conosciuti è un rischio noto da tempo e identificato come bias di pubblicazione (*publication bias*, *(non)-reporting bias*): uno studio con risultati positivi ha una probabilità maggiore di essere pubblicato rispetto a studi con esiti negativi o nulli, tanto più se la differenza osservata tra i gruppi di trattamento è marcata^{1,2}. Questa distorsione è dovuta sia allo scarso interesse da parte delle riviste scientifiche nel pubblicare studi con esito negativo, sia alla riluttanza da parte dei ricercatori (e ancor più da parte di chi finanzia gli studi) nel condividere questi risultati.

Sprechi e distorsioni

La mancata pubblicazione dei risultati degli studi clinici ha diverse implicazioni. La prima è di tipo etico, in quanto rappresenta un tradimento del patto tra ricercatori e partecipanti allo studio: chi prende parte a una sperimentazione, se adeguatamente informato (spesso purtroppo non è così), accetta l'incertezza dei benefici e dei rischi del trattamento che gli sarà assegnato, in base al fatto che la conoscenza prodotta grazie allo studio dovrebbe/potrebbe produrre dei benefici per lui e per la comunità dei pazienti/cittadini. Se non vengono resi disponibili i risultati di quello studio, viene meno la condivisione della conoscenza e di conseguenza chi ha partecipato potrebbe avere affrontato inutilmente i rischi (di effetti avversi o di mancato beneficio). Non solo, ma altri pazienti potrebbero essere esposti agli stessi rischi, nel momento in cui gli esiti non sono disponibili.

La pubblicazione selettiva può inoltre distorcere le stime riguardanti l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità di un intervento. Gli studi invisibili difficilmente sono rintracciati e inclusi nelle revisioni sistematiche e meta-analisi e, dal momento che è molto più probabile che gli studi che hanno un esito negativo non giungano alla pubblicazione, l'efficacia di un trattamento potrebbe risultare sovrastimata e i rischi sottostimati.

Infine, non rendere disponibili i risultati può condurre a uno spreco di risorse nell'ambito della ricerca scientifica, sia perché quanto investito per lo studio condannato all'invisibilità non ha una ricaduta, sia perché in mancanza dell'informazione sull'esito negativo della sperimentazione altri ricercatori potrebbero considerare di valutare nuovamente lo stesso trattamento. Quando la ricerca è condotta con fondi pubblici questo spreco ha conseguenze anche peggiori, in un sistema di scarse risorse economiche.

Se le leggi non bastano

Per aumentare la trasparenza dei risultati degli studi, negli Stati Uniti e in Europa sono state introdotte leggi che obbligano i ricercatori di studi di tipo interventistico a rendere pubblici all'interno dei registri internazionali (ClinicalTrials.gov, EudraCT) i risultati degli studi entro un anno dal loro completamento.

Nonostante l'esistenza di queste leggi, la percentuale di studi senza dati pubblicati è tutt'altro che trascurabile.

Da un'analisi condotta nel 2019 da Nicholas De Vito, Seb Bacon e Ben Goldacre sugli studi presenti nel registro ClinicalTrials.gov è emerso che all'interno del registro erano presenti i risultati per 2686

studi dei 4209 (64 per cento) identificati come pertinenti per il regolamento della Food and drug administration sulla pubblicazione dei risultati e per meno della metà (1722, pari al 41 per cento) la pubblicazione era avvenuta entro un anno dalla conclusione. Per uno studio su tre i risultati non erano invece disponibili al momento dell'analisi³.

Uno studio precedente (condotto nel 2018) che aveva riguardato il registro europeo degli studi clinici aveva documentato la pubblicazione dei risultati nella metà degli studi completati da almeno un anno (3601 su 7274, 50 per cento)⁴. La compliance alle richieste del regolamento europeo era molto più elevata quando lo sponsor era un'industria farmaceutica.

La situazione in Europa è nel frattempo migliorata, con una percentuale di studi con risultati pubblicati nel registro salita all'83,6 per cento nel luglio 2022, ma non è altrettanto positiva in Italia, in cui sono ancora numerosi gli studi senza risultati. Un rapporto curato dall'organizzazione non governativa Transparimed insieme ad altre organizzazioni non governative europee ha evidenziato come ci siano nove istituti pubblici italiani con un'elevata attività di ricerca (50 o più studi registrati in EudraCT) e una compliance estremamente bassa a quanto previsto dal regolamento europeo⁵.

Pur non potendo rappresentare un alibi occorre, però, considerare che la situazione italiana risente in parte delle difficoltà tecniche e organizzative dovute al cambio di piattaforma informatica dell'Osservatorio nazionale delle sperimentazioni cliniche. Un altro aspetto da tenere in conto è la necessità che i registri internazionali degli studi clinici "dialoghino" tra loro, con la possibilità per gli sperimentatori di trasferire direttamente i dati già inseriti in un registro, senza un ulteriore aggravio di lavoro.

Trasparenza e fiducia

Qualche osservatore richiama le agenzie regolatorie o i comitati etici a un'azione di "polizia" per monitorare e garantire il rispetto delle normative. In realtà, possono esistere leve più efficaci affinché la pubblicazione completa e accurata di tutti gli studi clinici diventi la norma. Innanzitutto, appare necessario accrescere la consapevolezza dell'importanza della trasparenza dei risultati delle sperimentazioni e sulla loro diffusione, in particolare per i ricercatori di istituti pubblici. Le stesse istituzioni che finanziano e promuovono questi studi dovrebbero includere questo obiettivo nei loro programmi. Infine, si potrebbero sviluppare incentivi legati ai comportamenti virtuosi in questo ambito, facendo della trasparenza e dell'integrità della ricerca un elemento qualificante per l'avanzamento delle carriere o accesso ai fondi.

È un passo indispensabile, un imperativo scientifico e morale, per mantenere alta la fiducia nei confronti della ricerca clinica e massimizzare l'impatto dei suoi risultati nell'informare le decisioni sanitarie⁶. ▣

Non rendere disponibili i risultati può condurre a uno spreco di risorse, in particolare quando la ricerca è condotta con fondi pubblici.

È necessario accrescere la consapevolezza dell'importanza della trasparenza dei risultati, in particolare per i ricercatori di istituti pubblici.

1. DeVito NJ, et al. *BMJ Evid Based Med* 2019;24:53-4.
2. Schmucker C, et al. *PLoS One* 2014;9:e114023.
3. DeVito NJ, et al. *Lancet* 2020;395:361-9.
4. Goldacre B, et al. *BMJ* 2018;362:k3218.
5. <https://www.transparimed.org/single-post/clinical-trial-regulation-europe>
6. Chan AW, et al. *Lancet* 2014;383:257-66.