

## Il lato oscur(at)o della ricerca clinica e la nuova *policy* di Ema

Luciana Ballini

Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale, Regione Emilia-Romagna

**Riassunto.** La bozza della *Policy/70* dell'Agencia europea per i medicinali (Ema), disponibile online dal 24 giugno 2013 per una consultazione aperta, modifica le modalità di pubblicazione e accesso ai dati dei trial clinici, prevedendo la pubblicazione dei dati 'open access' parallelamente alla pubblicazione della decisione regolatoria, sottolineando l'obbligo alla trasparenza e al rispetto degli interessi di salute pubblica.

Le perplessità che la consultazione pubblica solleverà riguardo ad alcuni aspetti di contenuto della *policy* bene si inquadrano nel dibattito in corso sulla pubblicazione e sull'accesso ai dati dei trial clinici, la cui importanza deriva dal fatto che le decisioni cliniche e assistenziali, sia individuali che di comunità, si prendono sulla base dei risultati della ricerca clinica e sanitaria. Se la ricerca pubblicata non riporta tutta la ricerca prodotta, il rischio è di non poter prendere le decisioni migliori e più informate.

**Parole chiave.** Agenzia europea per i medicinali, revisioni sistematiche, ricerca clinica.

**Abstract.** The draft of the Ema *Policy/70* – available on-line from 24<sup>th</sup> June 2013 – changes the method of publication and access to clinical-trial data and includes the publication of the 'open access' data together with the publication of the regulatory decision by underlining the obligation to be transparent and to respect the public healthcare interests.

The uncertainties, that the public consultation will provoke with reference to some aspects of the *policy* content, fit the current debate on the publication and the access to clinical-trial data whose importance comes from the fact that clinical and welfare decisions – both individual-related and community-related – are taken according to the results of the clinical and healthcare research. If a published research does not show all the produced researches, the risk is that the best and most informed decisions may not be taken.

**Key words.** Clinical trial, European medicine agency, systematic review.

Il 24 giugno 2013, come preannunciato a fine 2012, la European medicine agency (Ema) ha pubblicato ai fini di una consultazione aperta la versione preliminare della *Policy/70* (Ema, 2013), documento che andrà a modificare le modalità di pubblicazione e di accesso ai dati dei trial clinici. Il termine della raccolta dei contributi è fissato per settembre, con pubblicazione definitiva a novembre 2013.

Già dal dicembre 2010, con la *Policy/43* (Ema, 2010), Ema rilascia – su richiesta motivata – la documentazione che è in suo possesso per l'autorizzazione e regolamentazione dei farmaci. Questa iniziale 'apertura' – avviata a seguito di vertenze tra soggetti richiedenti, Ema e Ombudsman europeo – è stata formalizzata proprio in questa *Policy* che, benché ponga ancora rilevanti restrizioni, ha consentito all'Ema dalla fine del 2010 al giugno del 2013 di soddisfare più di 450 richieste, rilasciando più di un milione e mezzo di pagine relative a dati di trial clinici.

La *Policy/70* del 2013 (Ema, 2013) prevede un importante e sostanziale cambiamento procedurale attraverso un approccio proattivo, ovvero la pubbli-

cazione dei dati 'open access' parallelamente alla pubblicazione della decisione regolatoria. Inoltre ribadisce e mette in risalto alcuni elementi chiave:

- l'obbligo dell'Agencia alla trasparenza non solo delle proprie decisioni e deliberazioni, ma anche delle informazioni e dei dati sui quali le proprie decisioni si basano;
- la legittimità della replica di analisi indipendenti eseguite su dati raccolti durante gli studi clinici, in quanto funzionale a scopi sia scientifici sia societari;
- il maggior valore degli obblighi verso gli interessi della salute pubblica rispetto agli obblighi di riservatezza richiesti dagli interessi commerciali.

La consultazione pubblica solleverà probabilmente perplessità e/o obiezioni riguardo ad alcuni aspetti di contenuto (classificazione e distinzione delle informazioni pubblicamente accessibili da quelle strettamente riservate), oltre che ad alcune procedure attuative, quali l'applicazione prospettica della *policy* a partire da gennaio 2014, con l'esclusione della documentazione di prodotti precedente-

mente esaminati; la condizione di ottenere l'approvazione di un comitato etico alla rianalisi dei dati prima di effettuare la richiesta di accesso.

In attesa di seguire l'evoluzione di questo importante dibattito, è interessante sottolineare alcuni aspetti di questo tanto atteso evento. Appare evidente che le pressioni degli ultimi anni esercitate da ricercatori, agenzie governative e cittadini per ottenere i dati depositati presso l'Ema dall'industria farmaceutica hanno contribuito a ridefinire le 'delicate' relazioni tra l'Ema e l'industria di prodotti medicinali per quanto riguarda lo 'statuto' delle informazioni esigibili da Ema per lo svolgimento del proprio compito istituzionale. A queste vanno aggiunte le pressioni derivanti dalla normativa europea in materia di trasparenza e *accountability* delle proprie istituzioni e del loro operato nei riguardi dei cittadini europei. Tuttavia la *policy* proposta rappresenta ed esplicita, nella sua premessa e nei suoi obiettivi, una forte assunzione di responsabilità da parte di Ema nei riguardi dei cittadini – i cui interessi rappresenta – che non si esaurisce solamente con gli obblighi di trasparenza e valutazione delle proprie decisioni, ma anche con una disponibilità di condivisione con la comunità scientifica. Per la natura del proprio mandato istituzionale Ema ottiene e detiene informazioni necessarie a svolgere il proprio compito, ma anche utili e necessarie ad altri per lo svolgimento di attività con finalità diverse da quelle dell'Agenzia. Di questo 'privilegio' Ema sembra assumersi la responsabilità, ampliando considerevolmente l'interpretazione del suo mandato istituzionale e riconoscendo di essere tenutaria di informazioni che, se rese accessibili e soggette ad analisi secondarie, contribuiscono al progresso del sapere. Ciò permetterebbe uno sviluppo di nuovi farmaci più efficiente e una maggiore organizzazione delle conoscenze nell'interesse della salute pubblica.

È naturale quindi che le istituzioni e i professionisti impegnati nelle valutazioni comparative degli interventi sanitari, finalizzate a informare le decisioni cliniche, assistenziali e di politiche sanitarie, stiano seguendo con grande partecipazione (e una certa apprensione) gli attuali sforzi di Ema, per il momento non imitati dalla analoga istituzione statunitense (Fda).

Le pressioni degli ultimi anni da parte di ricercatori impegnati in revisioni sistematiche sull'efficacia clinica di alcuni farmaci (Ballini, 2012) e i resoconti di queste controversie – pubblicati su riviste internazionali – fanno riflettere sui punti di forza e di debolezza di questa attività di sintesi delle conoscenze.

Le decisioni cliniche e assistenziali, sia individuali che di comunità, sono ritenute di qualità migliore se pienamente informate dei risultati che la ricerca clinica e sanitaria produce. Per supportare le decisioni occorre che la raccolta e la valutazione critica sia sistematica e su tutta la ricerca prodotta su un dato argo-

mento. Questa attività si affida alla ricerca pubblicata, che tuttavia non riporta tutta la ricerca prodotta.

La consapevolezza dei limiti delle pubblicazioni, attraverso le quali vengono disseminati i risultati della ricerca, ha incentivato lo sviluppo di principi e metodi per l'identificazione, il controllo, l'eliminazione o la mitigazione delle possibili distorsioni presenti negli articoli pubblicati.

Ci sono due ordini di problemi che vanificano l'applicazione dei principi e obiettivi di una revisione sistematica della letteratura scientifica:

- a) il rischio di effettuare la rianalisi su dati pubblicati che sono parziali e/o distorti;
- b) il rischio di escludere dati esistenti, ma mai pubblicati.

Questi rischi di *bias* sono ora diventati certezze.

L'abitudine a pubblicare studi con risultati positivi e ad evitare la divulgazione di risultati negativi o non conclusivi contribuisce a sminuire la validità delle revisioni sistematiche. Strumenti analitici che permettono di stimare l'esistenza e il peso di questa distorsione aiutano a tenerne conto nell'interpretazione dei risultati. Tuttavia le implicazioni del *bias* di pubblicazione hanno assunto connotazioni più gravi e difficilmente gestibili attraverso gli strumenti disponibili. Analisi comparative tra protocolli di studio e pubblicazioni dei risultati hanno più volte dimostrato l'abitudine alla rendicontazione selettiva (*selective reporting*) finalizzata a tralasciare eventi avversi, esiti negativi o risultati indesiderati. Più recentemente i confronti tra risultati di studi pubblicati e risultati di studi non pubblicati, resi disponibili da agenzie regolatorie, hanno evidenziato che per alcuni farmaci i benefici sono stati sovravalutati e i danni sottostimati. Anche per la sezione metodi sono state evidenziate importanti discrepanze, riguardanti la conduzione dello studio e l'analisi, che compromettono la valutazione e il giudizio sulla qualità degli studi.

In un articolo pubblicato su *PLoS* nel 2006 è stata bene illustrata l'ambiguità della relazione tra l'editoria e gli autori di articoli scientifici (Wager, 2006). L'articolo illustra in maniera convincente come le esigenze di vendita e prestigio delle riviste incontrino le esigenze di divulgazione di messaggi promozionali dell'industria e quelle curricolari degli autori. La *authorship* di articoli in riviste prestigiose contribuisce alla reputazione dei singoli e delle organizzazioni e la 'produttività' editoriale, sancita dall'*impact factor* e da altri congegni bibliometrici, spesso viene equiparata alla produttività e capacità scientifica, influenzando la possibilità di ottenere finanziamenti. Le scelte editoriali delle riviste contribuiscono a scoraggiare la pubblicazione di risultati non conclusivi, in quanto ritenuti di scarso interesse. La riproposta di quesiti già affrontati – determinante

per la conoscenza cumulativa, obiettivo primario delle revisioni sistematiche – ottiene una bassa priorità per riviste che ricevono grandi quantità di proposte e tendono a privilegiare scelte basate su innovatività degli argomenti, originalità degli studi e ‘sensazionalità’ dei risultati.

La pubblicazione di risultati positivi, d’altro canto, assicura vendite e introiti attraverso i *reprint*, utilizzati dall’industria per promuovere i propri prodotti. Il fatto che le riviste non accettino lavori già divulgati attraverso altri canali contribuisce al ritardo e alla parzialità con cui i risultati della ricerca vengono disseminati. Infine il sistema di *peer review* riesce sì a condizionare l’interpretazione dei risultati, ma è inadeguato a individuare dati scorretti, distorti o addirittura ‘fabbricati’. Nell’articolo ci si chiede come sia possibile che a investimenti così ingenti nella ricerca clinica non corrispondano investimenti adeguati per l’efficiente ed efficace diffusione dei risultati.

Le conclusioni sono ancora più amare per l’esercizio di ricercatori, accademici e tecnici a supporto dei decisori di politiche e scelte assistenziali: come è possibile che l’attività di sintesi delle conoscenze scientifiche, così rilevante per la scelta razionale di interventi sanitari, si sia affidata a un ‘mercato’ editoriale così scarsamente votato allo sviluppo della conoscenza?

La legittima differenza tra il mandato di agenzie regolatorie come Ema e il mandato di istituzioni e professionisti che sviluppano revisioni sistematiche, linee guida e rapporti di *technology assessment* non giustifica il fatto che per tanto tempo siano stati usati dati e fonti così diverse. L’uso dei medesimi dati per differenti quesiti, metodi e criteri di valutazione rappresenta un chiaro vantaggio per entrambe le attività, che con finalità diverse dovrebbero servire lo stesso scopo.

Alla luce di queste considerazioni la svolta intrapresa da Ema, con tutte le riserve che la formulazione attuale della nuova *policy* comporta, sembra rappresentare l’unica proposta tangibile. Ema andrà supportata, considerando gli attacchi che sta subendo dall’industria farmaceutica anche attraverso azioni legali (Doshi, 2013). Tuttavia sarebbe miope ritenere che solamente Ema sia nella posizione di correggere questa malversazione diffusa nei riguardi di tutti coloro che partecipano agli studi clinici, convinti di contribuire allo sviluppo della conoscenza, al miglioramento delle cure e all’incremento della salute propria e della collettività. In realtà le loro esperienze e i loro sacrifici sono condivisi e resi pubblici solamente se superano il vaglio della convenienza, dettata dalla direzione e entità dell’effetto dell’intervento.

La questione non si esaurisce con l’accesso pubblico alla documentazione posseduta e conservata da Ema. Né tantomeno con la disponibilità dell’industria farmaceutica, che da mesi promette di rendere pubblici i propri dati e poi ritratta, dichiarando timori di ma-

nipolazioni dei dati dall’esterno (considerando legittima la manipolazione – nascosta – dei dati dall’interno). Il problema investe l’editoria scientifica, l’accademia, i finanziatori della ricerca e i comitati etici. Numerose iniziative sono state intraprese nel tentativo di risolvere il problema della divulgazione e disseminazione di tutta la ricerca clinica intrapresa, a prescindere dai risultati prodotti e dall’interesse dei ricercatori a diffonderne gli esiti. Alcune riviste richiedono l’accessibilità ai dati grezzi (*British Medical Journal*, *PLoS*, *Archives of Internal Medicine*); alcuni ricercatori si ‘offrono’ di analizzare e pubblicare i risultati di studi abbandonati o invisibili (Wager, 2006); alcuni finanziatori di studi clinici, come l’Health technology assessment programme del National institute for health research inglese, trattengono quote di finanziamento fino alla pubblicazione dei risultati; ricercatori e accademici richiedono banche dati dedicate ai dati di tutti i trial eseguiti (All-Trials Initiative - [www.alltrials.net](http://www.alltrials.net)), registrazione dei protocolli di studio e corrispondente deposito dei risultati per individuare il *gap* di pubblicazione, mentre altri invitano i comitati etici ad esigere la pubblicazione o i dati di ogni studio che approvano.

È un’intera filiera che si deve attivare dal momento dell’ideazione dello studio fino alla raccolta dei dati. Anche se Ema dovesse riuscire a implementare la migliore *policy* di accesso pubblico ai dati, non basterebbe comunque a mantenere fede al patto con i pazienti, che offrono la loro disponibilità a partecipare agli studi in cambio del progresso della scienza. La mancata disseminazione dei risultati di tutti gli studi, compresi quelli abbandonati, li espone alla ricerca ridondante e superflua, e a possibili rischi già noti, ma tenuti segreti.

## Bibliografia

- Ballini L (2012): Un ‘magical mystery tour’ dalla ricerca alla salute, *Politiche sanitarie*, 13 (1): 48-49.
- Doshi P (2013): Transparency interrupted: the curtailment of the European Medicines Agency’s Policy on access to documents, *JAMA Intern Med*, published online August 19, 2013. doi:10.1001/jamainternmed.2013.9989.
- Ema (2010): *European Medicines Agency policy on access to documents – related to medicinal products for human and veterinary use. Policy/0043*. Disponibile online al seguente indirizzo: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2010/11/WC500099473.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/11/WC500099473.pdf). Ultima consultazione: ottobre 2013.
- Ema (2013): *Draft policy 70. Publication and access to clinical trial data*. Disponibile online al seguente indirizzo: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2013/06/WC500144730.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/06/WC500144730.pdf). Ultima consultazione: ottobre 2013.
- Wager E (2006): *Publishing clinical trial results: the future beckons*, *PLoS Clin Trials*, 1 (6): e31.

## Autore per la corrispondenza

Luciana Ballini, [luballini@Regione.Emilia-Romagna.it](mailto:luballini@Regione.Emilia-Romagna.it)