

## La misteriosa sparizione dei dati, un serio pericolo per la medicina basata sulle evidenze

In medicina si deve spesso decidere nell'incertezza dei risultati. La ricerca scientifica si adopera per ridurre al minimo tale incertezza attraverso studi clinici che, una volta pubblicati, aiuteranno a prendere decisioni più consapevoli. Purtroppo esistono studi clinici, anche ben condotti, che non vengono resi noti alla comunità scientifica, per svariate ragioni, magari perché potrebbero nuocere allo sponsor della ricerca in termini di vendite. In altri casi gli studi vengono pubblicati ma non integralmente. I dati perduti sul danno provocato da alcuni farmaci potrebbero tradursi in pericolo per i pazienti, come all'opposto dati di efficacia non pubblicati potrebbero comportare costi aggiuntivi per il sistema sanitario. Coloro che deliberatamente nascondono i risultati di un esperimento scientifico violano il loro codice etico nei confronti dei partecipanti allo studio.

Aprè così un recente editoriale del *BMJ* sul primo numero del 2012, che passa poi in rassegna undici articoli sull'argomento raccolti nello stesso numero della rivista.

Cercando le evidenze non pubblicate e incorporandole in metanalisi che riguardano 9 farmaci approvati da FDA (Food and drug administration, l'agenzia di controllo dei farmaci e degli alimenti USA) tra il 2001 e 2002 solo in tre casi su 41 (7%) i risultati non cambiavano. Nei casi rimanenti l'efficacia dei farmaci testati era modificata, inferiore (19/41) o superiore (19/41) in eguale misura. Nel caso di farmaci si pensava che i dati non pubblicati fossero solo quelli di inferiorità, ma può essere anche il contrario, in ogni modo il risultato non cambia, le evidenze saranno alterate.

Se si è pienamente convinti che solo la completezza dei dati raccolti può fornire le migliori evidenze e rendere più accurati gli interventi in campo sanitario bisognerà calarsi nei panni di Sherlock Holmes. Completare una ricerca sistematica vuol dire raccogliere anche i dati non pubblicati, cercare nelle agenzie regolatorie, all'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), contattare gli sponsor, i singoli Autori, magari leggere anche la documentazione riservata, quando resa disponibile da un'azione legale...

Chan, uno degli autori che più si è battuto per la ricerca completa dei dati, ha elencato in modo dettagliato come ci si deve muovere nella selva intricata della cosiddetta letteratura grigia (studi non pubblicati o apparsi solo come abstract o report di conferenze..).

Vengono poi citati altri studi, sempre pubblicati sul *BMJ*, che non inducono certo all'ottimismo. Una ricerca su tutti gli studi finanziati da fondi pubblici tra il 2005 e 2008, mostra come in più della metà dei casi la registrazione di un RCT (Randomized controlled trial, studio randomizzato controllato) non venga seguita dal riassunto dei dati dello studio, anche a 30 mesi dal suo completamento. Un terzo degli studi non risultava pubblicato anche dopo 3 anni dalla registrazione. Con l'Amendment Act del 2007, la FDA obbliga la pubblicazione di una sintesi dei risultati di uno studio a 12 mesi dalla sua registrazione su ClinicalTrials.gov., cosa avvenuta però solo nel 22% dei casi. Teniamo conto che la maggior parte delle evidenze su cui si basano gli atti terapeutici si sono consolidate prima del 2007, quando tale obbligo non sussisteva affatto.

Il lavoro di ricerca dei dati non pubblicati rimane sempre complesso e difficile, non solo, ma comporta anche un notevole dispendio di tempo.

Per completare l'aggiornamento della revisione Cochrane sulla terapia dell'influenza, Tom Jefferson e colleghi descrivono un lavoro minuzioso durato alcuni anni. Senza contare che c'è sempre chi rema contro, come Roche che non ha voluto fornire i dati completi sul Tamiflu (*BMJ* 2012;344:e458). Uno studio su 31 meta-analisi pubblicate tra il 2007 e il marzo 2009 rivela che solo nel 29% dei casi veniva inclusa una ricerca sulla letteratura grigia, con evidente rischio di bias, problema in ogni caso raramente affrontato e discusso dagli autori stessi. In oltre metà dei casi non erano stati ottenuti tutti i dati richiesti sui singoli partecipanti, e questa evidente limitazione veniva spesso ignorata dagli autori. Nel 29% dei casi la ricerca dei trial più rilevanti non era stata condotta

in modo sistematico ovvero non si indicavano le modalità di tale ricerca, incorrendo così in un evidente bias di selezione.

Qualche volta la ricerca delle evidenze si scontra con problemi più banali come il fatto che molti studi randomizzati controllati (RTC) riportati su Medline tra il 2006 e 2011 non sono stati indicizzati come RCT e dunque non ritrovabili con questo tag.

Va sottolineato che la mancata pubblicazione di uno studio e/o l'incompleta informazione sui dati ricavabili dai singoli RCT rende quasi impossibile che una revisione sistematica ci possa fornire un corretto profilo rischi/benefici, su un farmaco o su un determinato trattamento.

Decisamente in controtendenza il comportamento dell'azienda Medtronic, che ha deciso di fornire i dati completi di tutti i partecipanti allo studio sul ricombinante umano della BMP (bone morphogenetic protein-2). Come ha scritto di recente Krumholz su *JAMA* non ci sono ragioni che giustificano la reticenza a fornire, pur in anonimato, questo tipo di dati, anche per RCT già pubblicati in passato,

Una revisione sistematica che si rispetti, scrive Tom Jefferson, non può prescindere dall'accesso a tutti i dati sensibili dei singoli RCT. Per questo sarebbe utile un database ad hoc, gestito magari dall'OMS, dove tutti i trial condotti sull'uomo possano essere condivisi dalla comunità scientifica. Nel contempo tutti i ricercatori che contravvenissero alle regole della trasparenza dei dati dovrebbero subire un'azione disciplinare da parte delle loro organizzazioni professionali.

Sono passati più di vent'anni da quando Chalmers stigmatizzava su *JAMA* il problema della mancata pubblicazione dei dati degli studi medici, ogni ritardo è certamente causa di danno alla salute, e alla ricerca scientifica in generale (Chalmers I. Underreporting research is scientific misconduct. *JAMA* 1990;263:1405-1408). E' tempo che le organizzazioni professionali si dotino di strumenti efficaci a sanzionare chi nasconde i dati, un fenomeno questo che va considerato alla stregua di una grave violazione del codice etico della ricerca. I trial *desasparcidos* devono tornare ad essere disponibili alla comunità scientifica.

Giovanni Peronato  
Reumatologo, Vicenza

libera traduzione e adattamento da

Lehman R, Loder E. Missing clinical trial data. A threat to the integrity of evidence based medicine. *BMJ* 2012;344:d8158