

OPEN DATA

Research results should be easily accessible to people who need to make decisions about their own health

Alessandro Liberati

La conoscenza dei benefici e rischi di un farmaco si basa sui **dati degli studi clinici** riportati negli articoli scientifici. Nonostante la pleora di riviste specializzate e l'alto numero di articoli pubblicati ogni giorno, la letteratura medica costituisce soltanto un campione non rappresentativo della ricerca scientifica realmente effettuata. Tale campione, inoltre, è potenzialmente esposto a bias, come il reporting e il publication bias, che minano affidabilità e veridicità delle informazioni contenute nello studio. Ci troviamo, quindi, di fronte al rischio reale di leggere più spesso articoli che riportano solo alcune informazioni abilmente selezionate di uno studio, ovvero articoli con risultati statisticamente significativi a vantaggio del farmaco in oggetto. Articoli in cui si dimostra l'inefficacia di un trattamento sono di fatto raramente riscontrabili in letteratura, afflitta da sempre dalla "sindrome dello studio positivo", che tende a dare maggiore spazio e visibilità a quegli studi che riportano esclusivamente i risultati positivi.

Il *publication bias* – ovvero la maggior predisposizione a pubblicare uno studio con risultati positivi – non rappresenta un male recente; ve ne sono chiare testimonianze già nel 17esimo secolo, quando in ambito scientifico, e non solo prettamente medico, era rara l'abitudine di diffondere i risultati se non di esperimenti perfettamente riusciti, sebbene questo atteggiamento denigratorio nei confronti dei risultati negativi fosse considerato "un errore peculiare e costante dell'umano intelletto... mosso e attivato più dalle affermazioni che dalle negazioni" (Bacone, 1620). Da quando si è riconosciuta l'importanza delle sintesi quantitative dei risultati degli studi pubblicati, il peso preponderante attribuibile a quelli positivi ha iniziato a rappresentare un fenomeno importante, tanto che il padre stesso della statistica medica inglese Austin Bradford Hill dichiarava nel 1959 come un risultato negativo dovesse avere pari dignità di uno positivo, e per questo bisognava garantirne la stessa probabilità di diffusione in ambito scientifico. A distanza di più di 50 anni la situazione è rimasta pressoché

invariata, gli studi con risultati positivi hanno molte più probabilità di venir pubblicati in tempi più brevi ed in riviste con impact factor più elevato. La presenza del *publication bias* impedisce quindi ad una larga parte della ricerca scientifica di venire a galla, privilegiando soltanto un certo tipo di ricerca, notoriamente votata a pubblicizzare un trattamento di successo.

Come combattere questo fenomeno e promuovere allo stesso tempo una maggiore trasparenza, per garantire affidabilità, validità ed integrità della conoscenza medico-scientifica? L'imperativo è racchiuso nella parola *openness*, così come declinata da Fiona Godlee, editor del *BMJ*, durante la riunione annuale dell'Associazione Alessandro Liberati, svoltasi a Napoli nel dicembre 2013.

Il miglioramento del processo di produzione della letteratura scientifica può essere raggiunto attraverso l'introduzione dell'*open peer review*, per aumentare l'affidabilità del sistema di revisione critica e la credibilità dei referee; l'implementazione di riviste *open access*, per ampliare la diffusione dei risultati degli studi; l'accesso ai dati degli studi (*open data*) per una ricerca efficace e trasparente. Accanto a queste iniziative è importante anche favorire un maggiore



coinvolgimento dei pazienti e affrontare la problematica del conflitto di interesse, non soltanto rendendolo esplicito, ma promuovendo al contempo una ricerca ed una informazione indipendenti.

Oltre agli sforzi che possono essere compiuti dall'editoria, è necessario un cambio di mentalità – e di atteggiamento – da parte delle aziende farmaceutiche che, in nome di una maggiore credibilità e trasparenza del processo degli studi clinici da esse promossi, dovrebbero garantire un più facile accesso ai dati clinici a loro disposizione.

Finora l'industria ha avuto la tendenza a limitare la condivisione dei documenti degli studi clinici, primo tra tutti il Clinical Study Report (CSR), in cui sono contenute informazioni dettagliate e complete di ogni studio. Tali dati costituiscono un bene 'pubblico' al quale i professionisti della ricerca dovrebbero poter accedere per verificarne la validità, ovvero l'esatta corrispondenza tra i dati presenti negli articoli ed i risultati dello studio clinico. Le aziende farmaceutiche si sono sempre opposte alla divulgazione del CSR, che potrebbe da una parte mettere a rischio la proprietà intellettuale degli studi clinici, dall'altra consentire alla concorrenza di utilizzarne le informazioni per i propri prodotti in altri mercati o Paesi.

Nonostante queste preoccupazioni, che non si possono considerare del tutto infondate, negli ultimi tempi le agenzie regolatorie, come l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA), hanno intrapreso un cambio di politica sui CSR, consentendone la diffusione.

Accedere a tali informazioni è di fondamentale importanza per valutare l'attendibilità dell'evidenza pubblicata. Prendiamo l'esempio del Tamiflu. Grazie all'accesso al CSR si è potuto risalire al numero totale degli studi che sono stati condotti su questo farmaco (non tutti pubblicati) e si è venuti a conoscenza di eventi avversi gravi, verificatisi nel corso degli studi ma mai riportati negli articoli. Inoltre si sono ottenute informazioni dettagliate su contenuto e tossicità del placebo utilizzato, sulla modalità di azione del farmaco e sulle caratteristiche degli eventi avversi osservati. Da un'attenta analisi dei dati presenti nel CSR del Tamiflu è infine emerso come questo farmaco non sia così efficace come proclamato dalla letteratura scientifica.

Tale scoperta pone diversi interrogativi, primo tra tutti: quanti farmaci potrebbero essere messi sotto processo dopo averne attentamente analizzato il CSR?

Per rispondere a questa domanda è chiaro ormai che occorre

rendere accessibili informazioni dettagliate sugli studi clinici, mantenendo ovviamente l'anonimato dei partecipanti/pazienti, nel pieno rispetto della legge sulla privacy. La campagna Alltrial.com, promossa dal *BMJ*, va proprio in questa direzione ed alcune aziende farmaceutiche hanno già intrapreso una nuova politica. Tra esse vi è la GlaxoSmithKline (GSK) che, nel nome di una maggiore trasparenza, ha inaugurato il *GSK clinical study request website*, dove sono presenti tutti gli studi condotti dall'azienda. La GSK inoltre si impegna a condividere informazioni, anche dettagliate, degli studi con quei ricercatori che ne faranno richiesta, a condizione che vengano utilizzate per rispondere ad una *research question* valida dal punto di vista scientifico.

Ci si auspica che altre aziende farmaceutiche seguano questo esempio, dato che, nell'era di internet, dove ogni informazione è alla portata di un click, che un ricercatore non possa accedere ai dati degli studi clinici, sui quali si basa la pratica clinica quotidiana di ogni medico, rappresenta un vero e proprio paradosso.

Eliana Ferroni

Dipartimento di Epidemiologia

Servizio Sanitario Regionale del Lazio

BIBLIOGRAFIA

- Bacon F (1645)
Franc. Baconis de Verulamio/Summi Angliae Cancellarii/Novum organum scientiarum. [Francis Bacon of St. Albans Lord Chancellor of England. A 'New Instrument' for the sciences] Lugd. Bat: apud Adrianum Wiingaerde, et Franciscum Moiardum
Aphorism XLVI (pages 45-46)
- Dickersin K, Chalmers I
Recognizing, investigating and dealing with incomplete and biased reporting of clinical research: from Francis Bacon to the WHO
J R Soc Med 2011; 104 (12): 532-8
- Doshi P, Jefferson T, Del Mar C
The imperative to share clinical study reports: recommendations from the Tamiflu experience
PLoS Med 2012; 9 (4): e1001201
- Eichler HG, Abadie E, Breckenridge A, Leufkens H, Rasi G
Open clinical trial data for all? A view from regulators
PLoS Med 2012; 9 (4): e1001202
- Goldacre B, Heneghan C
Improving, and auditing, access to clinical trial results
BMJ 2014; 348: g213
- Nisen P, Rockhold F
Access to patient-level data from GlaxoSmithKline clinical trials
N Engl J Med 2013; 369 (5): 475-8
- Rodwin MA, Abramson JD
Clinical trial data as a public good
JAMA 2012; 308 (9): 871-2