

Non sempre la cattiva condotta nella ricerca viene a galla

Seiþe C

Research misconduct identified by the US Food and Drug Administration. Out of sight, out of mind, out of the peer-reviewed literature

JAMA Intern Med 2015; Feb 9

doi:10.1001/jamainternmed.2014.7774

Nell'ambito del processo che porta all'approvazione di un farmaco, la Food and Drug Administration (FDA) effettua regolarmente controlli dei siti di sperimentazione clinica coinvolti nella ricerca per determinarne il grado di conformità in base alle normative vigenti.

I regolamenti dell'FDA intendono garantire, tra le altre cose, l'aderenza dei ricercatori alla buona pratica clinica, proteggendo al contempo i diritti dei pazienti che partecipano agli studi. Tali ispezioni spesso producono informazioni utili circa l'affidabilità e la qualità dei dati clinici ottenuti in un sito di sperimentazione clinica.

Un controllo dell'FDA in genere comporta una visita da parte di funzionari presso un sito di sperimentazione e la verifica dei registri dei dati raccolti nel sito stesso. Nel corso di diversi giorni, gli ispettori verificano che, tra le altre cose, i ricercatori abbiano aderito al protocollo dello studio, i partecipanti abbiano dato il consenso informato e le ricerche siano state regolarmente approvate da un comitato istituzionale di revisione. Gli ispettori possono anche controllare la validità dei dati raccolti confrontando, ad esempio, quelli presenti nelle cartelle cliniche con quelli trasmessi all'ente finanziatore dello studio per garantire che non vi siano irregolarità¹.

L'FDA classifica i propri controlli in 3 modalità distinte, a seconda della gravità delle violazioni rilevate. "Nessuna azione indicata" indica che non sono state riscontrate violazioni sostanziali. "Azione volontaria indicata" significa che gli ispettori hanno rinvenuto deviazioni dalla buona pratica clinica di natura e portata non abbastanza gravi da richiedere o giustificare una sanzione. La classificazione più grave, "azione ufficiale indicata" (Official Action Indicated o

OAI), è riservata ai casi in cui l'ispezione ha individuato situazioni o pratiche discutibili in modo talmente significativo da giustificare un'azione normativa/regolatoria². Nell'anno fiscale 2013, circa il 2% delle 644 ispezioni dei siti di sperimentazione clinica realizzate dalla Bio-research Monitoring Organization, ente affiliato all'FDA, è stato classificato come OAI³. La natura e la portata delle violazioni OAI, tra cui la presentazione di informazioni false e la mancata segnalazione di eventi avversi gravi agli organi competenti, spesso sollevano questioni sulla validità e l'accuratezza dei dati di un sito di sperimentazioni cliniche. Per questa ragione l'FDA, nel giudicare la sicurezza o l'efficacia di un nuovo farmaco, generalmente esclude i dati provenienti da un sito che ha ricevuto tale tipo di violazione.

IL QUESITO

Il riscontro di una violazione OAI nell'ambito di uno studio clinico viene comunemente riportato nelle pubblicazioni scientifiche ad esso correlate?

È questa la domanda che si sono posti alcuni ricercatori americani e che è diventata l'obiettivo dello studio da loro condotto e recentemente pubblicato su *JAMA*.

La metodologia di ricerca utilizzata in questo studio è stata complessa ed articolata, ed ha incluso l'analisi del database dei risultati di alcune delle ispezioni dell'FDA, dei documenti pubblicati nel sito dell'ente stesso (www.fda.gov) e soprattutto delle lettere di avvertimento e delle notifiche di sanzioni emesse dall'FDA per le violazioni più gravi riscontrate.

Sono stati raccolti documenti riguardanti circa 600 studi clinici; di essi, 101 presentavano una violazione grave in almeno uno dei siti di sperimentazione. Soltanto per 57 di questi studi erano disponibili informazioni che riportavano in dettaglio la natura delle violazioni. In particolare, in 22 studi l'FDA ha riscontrato la falsificazione o la presentazione di informazioni false; in 14 problemi di reporting di eventi avversi gravi; in 42 il mancato rispetto del protocollo di sperimentazione o di altre violazioni del protocollo; in 35 una registrazione dei dati inappropriata o inesatta; in 30 la mancata protezione dei dati personali dei pazienti attraverso il con-

senso informato e in 20 altre violazioni non altrimenti specificate, come ad esempio la somministrazione di farmaci sperimentali in pazienti non arruolati nello studio.

Sebbene dai dati di questi studi clinici siano state prodotte 78 pubblicazioni scientifiche, soltanto 3 articoli (4%) hanno effettivamente riportato nel testo informazioni sulle violazioni riscontrate dall'FDA.

LA RIFLESSIONE

Nonostante i limiti dello studio, legati all'analisi di dati descrittivi e non quantitativi, ed alla scarsità delle informazioni pubblicamente accessibili, i risultati di questa indagine dovrebbero far riflettere. Il riscontro da parte dell'FDA della presenza significativa di dati fraudolenti solleva infatti importanti interrogativi circa l'onestà e la correttezza delle sperimentazioni cliniche. Tali violazioni avrebbero un peso talmente rilevante da richiederne l'inclusione nelle pubblicazioni scientifiche su cui clinici ed altri ricercatori medici si affidano per scegliere i trattamenti da offrire ai pazienti come ad altri partecipanti a sperimentazioni cliniche. Non informare la comunità medico-scientifica delle presunte gravi violazioni riscontrate risulta, inoltre, incompatibile con la mission dell'FDA che, come ente regolatorio, dovrebbe supportare, tramite le sue attività, la salute pubblica dei cittadini.

Tale obiettivo potrebbe essere facilmente raggiunto mettendo a disposizione i propri dati ad editori e lettori della letteratura scientifica, riportando prontamente nel sito web degli studi clinici (<http://www.clinicaltrials.gov>) tutte le violazioni gravi emerse dalle ispezioni al centro di sperimentazione, e inserendole anche in un database accessibile al pubblico, insieme con i rispettivi link per accedere alla documentazione.

Anche gli autori degli articoli scientifici dovrebbero contribuire a garantire l'integrità della ricerca scientifica pubblicata. Attualmente non hanno alcun obbligo formale di riportare informazioni sulle gravi violazioni riscontrate dall'FDA, e dovrebbe spettare alle riviste, o meglio ai loro editori, richiederne la divulgazione. Comunicare queste informazioni su base volontaria non sempre è affidabile; tuttavia,



come per le dichiarazioni sul conflitto di interessi, promuovere una maggiore onestà sulla condotta di ricerca utilizzata darebbe un contributo importante verso una comunicazione dei risultati della ricerca che sia il più trasparente possibile.

Elia Ferroni

*Sistema Epidemiologico Regionale (SER)
Regione Veneto*

NOTE

1. US Food and Drug Administration, Office of Good Clinical Practice. Information sheet guidance for IRBs, clinical investigators, and sponsors: FDA inspections of clinical investigators. June 2010-2014. <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM126553.pdf>. Accessed July 16, 2014.
2. US Food and Drug Administration, Office of Regulatory Affairs. Field management directive-establishment inspection reports conclusions and decisions; December 29, 2011. <http://www.fda.gov/downloads/ICECI/Inspections/FieldManagementDirectives/UCM289084.pdf>. Accessed March 8, 2014.
3. US Food and Drug Administration. Bioresearch monitoring (BIMO) Metrics-FY'13. <http://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/RunningClinicalTrials/UCM381797.pdf>. Accessed April 7, 2014.