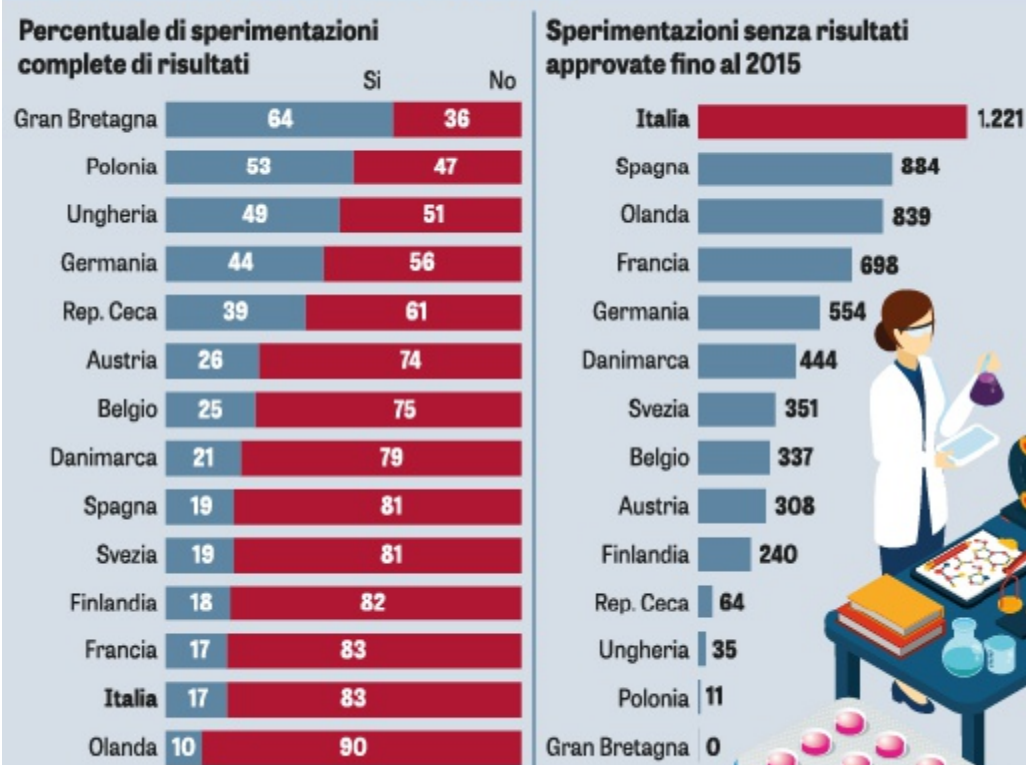


## ► MALASANTÀ

# AIFA Farmaci e misteri

## Poca trasparenza nella nostra agenzia che si occupa delle medicine

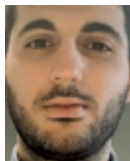
## LA CLASSIFICA DEI PAESI EUROPEI



Fonte: Transparimed

Il regolamento europeo sulle sperimentazioni dei medicinali è stato disatteso in almeno 5.976 trial, rivela una ricerca visionata dalla «Verità». Chi approva le somministrazioni pubblica i dati in modo corretto soltanto nel 17% dei casi

di ANTONIO DI FRANCESCO



Avrebbe dovuto essere il cambio di paradigma, la rivoluzione che avrebbe reso i trial clinici trasparenti, consultabili e accessibili a tutti, persino ai pazienti. Questa, almeno, era la speranza ai tavoli europei, quando nel 2014 è stato approvato il nuovo regolamento sulle sperimentazioni dei medicinali per uso umano. «Si dovrebbero tutelare i diritti, la sicurezza, il benessere dei soggetti,

nonché produrre dati affidabili e robusti», si legge nel testo pubblicato in Gazzetta.

Già, i dati: per garantire un vero progresso della scienza, sarebbe necessario che le informazioni prodotte non solo fossero corrette, ma che i ricercatori si premurassero anche di pubblicarle. E invece, nonostante i proclami, non è ancora così. Almeno a giudicare dai «buchi» scoperti nel registro europeo delle sperimentazioni da Transparimed e altre tre organizzazioni internazionali che monitorano il grado di apertura del mondo

scientifico.

Nel report che verrà diffuso oggi in tutta Europa, a cui *La Verità* ha avuto accesso in esclusiva, sono stati analizzati gli studi promossi da università, aziende farmaceutiche, ospedali e fondazioni di 14 Paesi sparsi in tutta Europa: in almeno 5.976 trial, i promotori non avrebbero rispettato le norme di trasparenza europee, omettendo la pubblicazione dei risultati su Eudract, il registro su cui tutti gli sponsor sono obbligati a caricare gli esiti dei loro studi a un anno di distanza dal termine delle spe-

perimentazioni. Di questi, 1.221 sono riconducibili a promotori italiani.

Sul totale delle sperimentazioni approvate dall'Agenzia italiana del farmaco almeno fino al 2015, gli esiti risultano correttamente pubblicati solo nel 17% dei casi. Tutti gli altri restano ancora nell'ombra. Come lo studio «Tokio», condotto dall'Istituto nazionale dei tumori di Milano per «valutare la sicurezza della terza linea di trattamento» di un farmaco inibitore «dopo due precedenti terapie in pazienti affetti da carcinoma del rene». Il

trial, avviato nel 2014, è terminato prematuramente.

A oggi, su Eudract non esistono evidenze di quella sperimentazione, che, seppur parziale, potrebbero risultare utili per evitare sprechi di energie e di risorse. Anche Lofarma spa, azienda farmaceutica con sede a Milano, compare nella lista degli sponsor alle prese con più di un problema con il registro europeo. Secondo i numeri raccolti da **Nicholas De Vito**, ricercatore dell'Università di Oxford, in almeno cinque casi Lofarma non avrebbe correttamente pubblicato i dati delle

sperimentazioni condotte e terminate negli ultimi anni.

Tra queste, le analisi sulla «rinoconiuntivite allergica indotta da polline». Per altri otto trial, invece, non è possibile stabilire se la pubblicazione delle evidenze sia obbligatoria oppure no, dal momento che non c'è una data di completamento, sebbene gli studi risultino terminati. In una lettera congiunta, Commissione europea, Agenzia europea del farmaco e i direttori delle Autorità regolatorie, tra cui l'italiana Aifa, hanno chiesto ai promotori una maggiore ade-

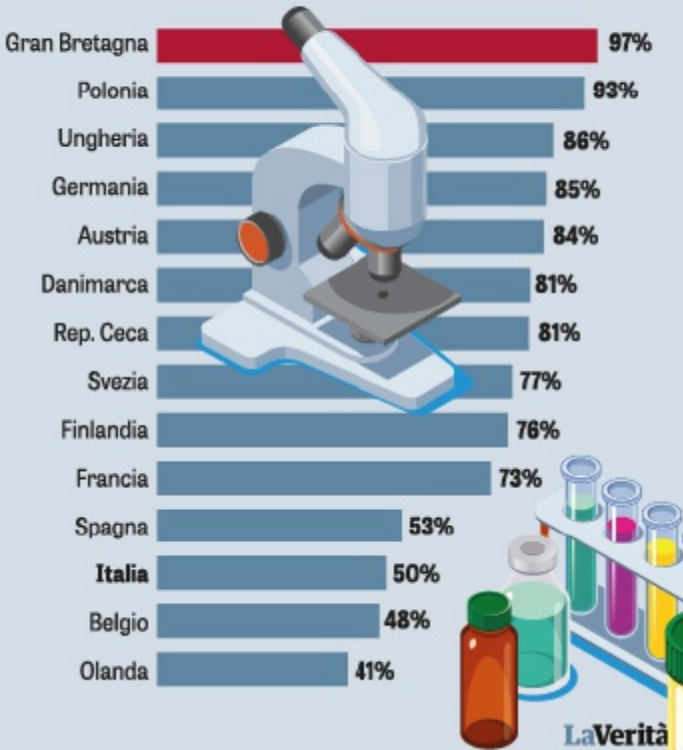
Gina Brambilla  
**BARONESSA**  
delle  
Videoconferenze

RTL  
102.5

**NEW**  
VERY NORMAL PEOPLE

## Performance nella gestione dei dati

Trials approvati e completati fino al 2015 con data di conclusione



renza alle regole comunitarie.

«Minuziosità e trasparenza nei trial clinici sono essenziali per proteggere la salute pubblica e promuovere le innovazioni nel campo della ricerca», si legge nel testo della missiva. Peccato che, a volte, siano le stesse agenzie a «inceppare» il sistema. Il 14% delle sperimentazioni approvate da Aifa, per esempio, risultano invisibili sul registro europeo, con grave danno per i ricercatori e per chi la ricerca la sovvenziona. Peggio fanno solo le agenzie di Polonia e Francia. Chi conosce il funzionamento del database, sospetta che le sperimentazioni mancanti siano quelle inviate in formato cartaceo ad Aifa, prima dell'introduzione delle attuali modalità di caricamento digitale. «Le autorità di regolamentazione devono smettere di chiudere un occhio e agire immediatamente per garantire che tutte le informazioni degli studi clinici siano rese pubbliche il più rapidamente possibile», attacca **Till Bruckner**, fondatore di Transparimed. «Aifa deve assumersi la responsabilità di garantire che tutti seguano le regole. Piuttosto che aspettare che Bruxelles difenda gli interessi dei pazienti italiani, l'Agenzia potrebbe scrivere a tutti i promotori di cui ha approvato le sperimentazioni per ricordare loro gli obblighi da rispettare, fino a quando tutti gli studi non avranno riportato i risultati in modo completo».

I numeri messi in fila dai ricercatori inglesi dimostrano come il ruolo attivo delle agenzie di regolazione influisca sul rispetto delle norme da parte dei promotori: nel Regno Unito, dove l'agenzia nazionale ha messo in piedi un sistema di revisione di tutte le sperimentazioni cliniche elencate sul registro europeo, la percentuale dei trial di cui sono stati pubblicati i risultati è salita al 64% del totale, più del triplo rispetto a quella raggiunta in Italia. «Non abbiamo mai ricevuto, né a livello formale né a livello informale, alcun sollecito a pubblicare i risultati, la cui responsabilità rimane comunque a carico degli sperimentatori», spiega **Marco Bregni**, che dirige il Centro per i trial clinici dell'Ospedale San Raffaele di Milano. Come lui, tanti altri direttori scientifici e ricercatori contattati dalla Ve-

rità: «Come agenzia di regolazione, Aifa potrebbe quantomeno richiamare l'attenzione dei promotori inadempienti», ragiona **Rita Banzì**, dell'Istituto Mario Negri. «Certo, non è semplice farlo: bisognerebbe avere un sistema di monitoraggio collaudato, che al momento manca. Gli studi sono molti, per cui i motivi dei ritardi nel caricamento possono essere molteplici».

Ecco perché 18 gruppi di ricerca europei auspicano l'implementazione di una serie di standard minimi per incentivare il rispetto delle regole europee. Lo hanno messo nero su bianco in una comunicazione inviata al capo delle Agenzie di regolazione europee, **Karl Broich**. Tra le altre cose, si chiede che alle agenzie nazionali venga riconosciuto il compito di contattare gli sponsor in ritardo con la pubblicazione dei risultati e quello di aggiornare in maniera sistematica lo stato di completamento delle varie sperimentazioni. «L'adozione di questi standard richiede un impiego minimo di risorse, ma è in grado di generare benefici sostanziali ai pazienti e ai sistemi sanitari di tutta Europa», scrive **Bruckner**. Entro il 31 gennaio del 2022, secondo quanto annunciato da Ema, dovrebbe finalmente entrare in funzione il nuovo Sistema informativo per i trial clinici, grazie al quale il Regolamento del 2014 troverebbe piena applicazione, ma che finora è rimasto lettera morta. «Non sappiamo ancora come il nuovo sistema interagirà con il portale gestito da Aifa», spiega **Cecilia Canzonieri**, membro del Centro per i trial clinici del San Raffaele. «Ci sono alcune implementazioni che lasciano ben sperare: nel nuovo registro, i promotori saranno obbligati, fin dalle prime fasi della sperimentazione, a rendere pubbliche molte più informazioni rispetto a oggi e a fornirle anche in una versione comprensibile ai pazienti. Chi non risulterà in regola con gli standard di pubblicazione richiesti potrebbe vedersi addirittura bloccare l'iter della sperimentazione. Anche i report di chiusura dovranno essere presentati in un formato tale da rendere i risultati accessibili e comprensibili a tutti».

© RIPRODUZIONE RISERVATA

## BAYER E NOVARTIS ENCOMIABILI

## Tra i peggiori promotori, il Policlinico Gemelli e quello di Milano

■ Nella lista dei 130 maggiori promotori che operano a livello europeo si trova un po' di tutto: case farmaceutiche, università pubbliche e private, ospedali e Istituti di ricerca clinici. Sono la parte più consistente degli oltre 5.600 sponsor di cui il sistema di tracciamento messo in piedi dai ricercatori di Transparimed si occupa da qualche anno.

Ci sono attori diventati ormai famosi in questi mesi di pandemia, come Pfizer, AstraZeneca e Johnson & Johnson. E poi ci sono i fratelli minori, quelli meno noti, come le compagnie farmaceutiche In-cyte corporation e Mundipharma. Oppure, la Fondazione Hovon e l'organizzazione francese Unicancer. Alcuni fanno registrare alte percentuali di conformità alle regole europee: gli esiti delle sperimentazioni condotte da Bayer, per esempio, risultano interamente pubblicati. Le aziende farmaceutiche Glaxo e Novartis si fermano appena sotto il 100% nell'indice di pubblicazione. Altri hanno performance meno invidiabili: l'Università di Groningen non ha ottemperato ai suoi obblighi in nessuno dei casi presi in

considerazione, così come l'Ospedale universitario valle de Hebrón di Barcellona.

Spulciando tra gli ultimi posti dell'elenco, quelli riservati agli sponsor con le percentuali di trasparenza peggiori, spuntano anche alcuni promotori italiani. Il Policlinico Agostino Gemelli, in base alle norme europee, dovrebbe rendere noti i risultati di almeno 11 sperimentazioni, concluse o prematuramente terminate da più di un anno. Per nessuno di questi casi esistono evidenze sul registro europeo Eudract. Così, non si sa quali siano stati gli effetti della «terapia cardioprotettiva» sui «pazienti affetti da distrofia muscolare». La sperimentazione, approvata nel 2008, si è interrotta anzitempo, ma dei risultati, anche se parziali, non c'è traccia.

Altri 105 lavori di analisi riportano dati incompleti: alcuni studi sono terminati, ma non se ne conosce la data di completamento, pertanto diventa impossibile capire se esiste o no l'obbligo di pubblicazione dei risultati. A fare compagnia al Gemelli nella classifica dei pro-

motori che non rispettano a pieno le norme sulla trasparenza imposte nel 2014, ci sono anche altri istituti italiani, come il San Matteo di Pavia e il Policlinico di Milano. Riconguibili all'Istituto di Ricovero e cura di Pavia, ci sarebbero almeno quattro trial per i quali è obbligatoria la pubblicazione dei risultati. A oggi, nessuna evidenza è stata resa pubblica.

Non esistono risultati sul trattamento con «Desametasone su pazienti affetti da mieloma multiplo» o sulla «somministrazione a lungo termine di oppioidi contro il dolore cronico non oncologico». Nell'indice di pubblicazione, il Policlinico di Milano si ferma a una percentuale del 33%: per un solo studio su tre, tra quelli terminati da più di un anno, esistono risultati correttamente pubblicati. «Nessuna evidenza è stata caricata nel corso di quest'anno, sembra che l'Istituto non stia lavorando abbastanza per risolvere il problema», scrivono i ricercatori di Transparimed nel loro ultimo rapporto.

A.D.F.

© RIPRODUZIONE RISERVATA

## L'INTERVISTA MARIA GRAZIA CELANI

## «Se big pharma non si adegua a rischiare sono i pazienti»

La neurologa e ricercatrice: «Gli studi che non dimostrano l'efficacia di un intervento vanno pubblicati ugualmente, altrimenti si apre alle raccomandazioni dannose»

■ «Il baricentro della ricerca va spostato: oggi a dettare le regole sono i promotori, soprattutto le case farmaceutiche e, in misura minore, i ricercatori accademici. Perché le sperimentazioni siano davvero utili, il sistema va aperto anche ai pazienti, le cui necessità devono essere allineate a quelle degli altri portatori di interessi».

Sulla trasparenza delle sperimentazioni cliniche, la neurologa Maria Grazia Celani ha concentrato la gran parte del lavoro svolto negli ultimi anni. Come ricercatrice e come presidente dell'Associazione Alessandro Liberati, costola italiana di Cochrane, rete no profit nata con l'obiettivo di diffondere informazioni sull'efficacia e l'efficienza degli interventi sanitari.

**Dott.ssa Celani, qual è il suo giudizio sul grado di trasparenza delle sperimentazioni cliniche condotte dai promotori italiani?**

«L'impalcatura c'è, ma non viene rispettata».

**Circa 6.000 trial, a livello europeo, restano ancora in un'area grigia, dal momento che i risultati non risultano correttamente caricati sul registro Eudract, gestito da Ema.**

«Nell'ambito delle sperimentazioni, si può parlare di un pieno rispetto dei principi di trasparenza solo in presenza di quattro punti fondamentali: la registrazione di uno studio; la comprensibilità degli obiettivi e del metodo scelto per raggiungerli; la pubblicazione dei risultati; la chiarezza dei finanziamenti e degli eventuali conflitti di interessi».

**Sul terzo punto, la comunità dei ricercatori sembra zoppicare. Almeno a giudicare**

dalle informazioni ancora mancanti. Per quale motivo, secondo lei?

«Per l'assenza di rigore. In questo, il ruolo di Cochrane è fondamentale. In appoggio a Transparimed, Alltrials e altre associazioni, stiamo lottando per mettere in evidenza la mancata emersione degli studi e risolvere l'inottemperanza dei vari sponsor al Regolamento Ue del 2014. È necessario che tutti i trial realizzati con una buona metodologia abbiano la dignità di "esistere", anche quelli che falliscono nel dimostrare l'efficacia di un intervento. Il mancato rispetto



NEUROLOGA Maria Grazia Celani

delle norme sulla pubblicazione dei dati non è etico, sia nei confronti dei pazienti che del sistema sanitario: in ballo ci sono lavoro e risorse pubbliche».

**La mancata pubblicazione dei risultati negativi crea una distorsione della ricerca. Che tipo di rischi ci sono?**

«Non pubblicare uno studio che non dimostra l'efficacia di un intervento, evidenziare solamente i risultati positivi o addirittura tralasciare gli effetti collaterali che un farmaco può comportare, spinge la comunità scientifica a considerare efficace qualcosa che non lo è del tutto o lo è a costo di rischi. Ciò potrebbe farci elaborare raccomandazioni non basate su delle prove, il paziente potrebbe rimetterci in prima persona e i fondi pubblici verrebbero inutilmente investiti».

**A rimetterci potrebbero essere anche altri ricercatori?**

«Senza dati, potrebbero condurre nuove sperimentazioni su qualcosa che ha già dimostrato di essere inefficace. Se non c'è rigore sulla trasparenza, si riparte sempre da zero».

**Un ruolo più attivo da parte delle agenzie di regolazione nazionali può essere uno stimolo per i promotori?**

«Le Agenzie dovrebbero sollecitare i vari promotori al rispetto delle norme sulla trasparenza e collaborare al processo di sensibilizzazione che molte associazioni stanno portando avanti. L'educazione di chi compone la catena della ricerca, dai clinici ai ricercatori, per finire con il paziente, è la cosa che conta di più. In Europa non siamo né i primi né gli ultimi: l'Italia è nella media dei Paesi che hanno dei pro-

blemi nell'ottemperare agli obblighi di trasparenza, ma sono fiduciosa nel cambiamento».

**Riuscirete a convincere gli sponsor?**

«C'è un problema molto grande nella condivisione dei dati, soprattutto da parte delle case farmaceutiche. Posso raccontarle della mia personale esperienza di partecipazione all'unico studio randomizzato sponsorizzato, in tandem con una azienda farmaceutica statunitense: nel momento in cui ci si è resi conto che i risultati non erano quelli sperati, l'azienda ha preferito far sparire le evidenze raccolte. Tutto inutile, «pazienti sprecati», obiettivo di ricerca affossato. Per questo, l'agenda delle sperimentazioni va tolta agli sponsor e condivisa tra i vari stakeholder: clinici, ricercatori, decisori e soprattutto pazienti, che devono avere un ruolo anche nella definizione degli obiettivi da perseguire. Il loro punto di vista e le loro esigenze devono essere messe in evidenza, per capire qual è la ricerca più utile oggi».

**Mettere in piedi un sistema di incentivi o disincentivi per i promotori può essere utile, secondo lei?**

«Personalmente, non la ritengo una chiave di volta. Il motore della ricerca deve essere l'etica, non l'interesse. Non stiamo parlando di un investimento in borsa. La sanità pubblica è equità e universalità nelle cure, è rispetto dei diritti delle persone. La loro disponibilità nel partecipare agli studi di ricerca, il lavoro dei clinici e le conseguenti risorse sanitarie impiegate non possono essere buttati all'aria».

A.D.F.

© RIPRODUZIONE RISERVATA