- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.17.184.90 Mon, 29 Apr 2024, 02:12:08

Vol. 14, N. 3, Luglio-Settembre 2013

La manipolazione della ricerca e dell'informazione scientifica

Luca De Fiore[1] e Gianfranco Domenighetti[2]

[1]*Il Pensiero Scientifico Editore, Roma e Associazione Alessandro Liberati - Network Italiano Cochrane;*
[2]*Università della Svizzera Italiana, Lugano (CH) e Scuola Univesitaria Professionale, Dipartimento Sanità, Manno (CH)*

Riassunto. La medicina si fonda sull'informazione e tutti gli *stakeholder* coinvolti nel sistema sanitario dovrebbero avere un ruolo nella produzione di conoscenze utili a migliorare l'assistenza al malato o a definire le strategie di politica sanitaria e promozione della salute.
In poco tempo però una parte dell'informazione medico-scientifica si è trasformata da un'attività che aveva come solo obiettivo la crescita culturale della comunità scientifica a un'impresa a carattere prevalentemente commerciale volta a sostenere l'establishment accademico o gli interessi dell'industria farmaceutica, di dispositivi, diagnostica e alimentare. Alcuni esempi: si falsificano i bisogni informativi che determinano la programmazione di attività di ricerca, con l'amplificazione di rischi epidemiologici o di pericoli 'pandemici'; si privilegiano studi di equivalenza o non inferiorità di un principio attivo a scopi esclusivamente commerciali; si scelgono indicatori di esito 'più promettenti' nel disegno del protocollo di una ricerca clinica; non si pubblicano, si falsificano o costruiscono dal nulla i dati delle ricerche.

Parole chiave. Informazione scientifica, manipolazione dei dati, ricerca clinica.
Classificazione JEL. D82, I20.

Abstract. Medicine is based on information and each stakeholder involved in the healthcare system should play a role in the production of knowledge useful to improve the healthcare or to define policy strategies and to promote health.
However, in a short time, a part of the medical-scientific information has turned from an activity exclusively aimed at the cultural growth of the scientific community into a business enterprise mainly aimed at supporting the academic establishment and the goals of pharma, device, diagnostics and food industry. Some examples: information needs that define the research activity scheduling are forged by exaggerating the epidemiologic or the "pandemic" risks; equivalence or non-inferiority trials are performed only for business purposes; "more promising" outcomes are selected and included in the protocol of clinical research; research data are not published, are fabricated or come from nothing.

Key words. Clinical research, data manipulation, scientific information.
JEL Classification. D82, I20.

1. Introduzione

Se parliamo di Giuramento di Ippocrate, chi non saprebbe dire – se non altro per sommi capi – di cosa si tratta? Il documento sul quale si basa – o si dovrebbe basare – la medicina è dunque qualcosa di scritto o, se non altro, di… "comunicato". La medicina si fonda sull'informazione: in passato, quasi esclusivamente tra il curante e il paziente. Oggi le cose sono fortunatamente più articolate e la comunicazione non avviene più soltanto tra i due protagonisti della cura e, soprattutto, non è più – o non dovrebbe esserlo – unidirezionale. Soprattutto laddove le forme della comunicazione sono più mature, il dialogo ha preso il posto dell'informazione, la comunicazione è circolare e coinvolge professionisti sanitari (clinici, ricercatori, farmacisti, infermieri, dirigenti sanitari, etc.), malati, familiari, persone attive nelle organizzazioni di volontariato, politici e tutte le altre figure definite oggi – con un termine forse discutibile – come 'portatori di interesse'. I diversi *stakeholder* dovrebbero tutti avere un ruolo nella produzione di conoscenze utili a migliorare l'assistenza al malato o a definire le strategie di politica sanitaria e promozione della salute.

2. L'informazione fa bene alla salute: siamo sicuri che sia così?

Venticinquemila riviste mediche pubblicano 1.800.000 articoli ogni anno: questi i numeri della 'comunicazione' scientifica che, di fatto, resta chiusa nell'ambito dei circa 8 milioni di ricercatori e di clinici che, in tutto il mondo, producono – con determinazione e costanza – lavori originali e rassegne e -

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.17.184.90 Mon, 29 Apr 2024, 02:12:08

con una certa svogliata distrazione – sfogliano le riviste, sempre più spesso online. Nell'arco di pochi anni si è passati da un'attività che aveva come solo obiettivo la crescita culturale della comunità scientifica a un'impresa a carattere prevalentemente commerciale che sostiene l'establishment accademico. Come se non bastasse, la posta in gioco e le dinamiche ormai radicate sono veri e propri fattori di rischio che con sempre maggiore frequenza espongono autori, direttori di riviste, revisori (referee), editori scientifici, membri di commissioni di esame, società scientifiche alla tentazione di comportamenti irrituali, eticamente biasimevoli o francamente illegali.

3. Qual è il contesto?

L'informazione medico-scientifica è nelle mani di un'editoria specializzata che in oltre il 65 per cento dei casi ha finalità di profitto. Se la salute non è una merce, il sapere utile a mantenere sane le persone o a curare i malati lo è: eccome se lo è. Al punto che i margini di profitto delle aziende editoriali multinazionali, che la progressiva concentrazione industriale ha reso padrone del settore, anche in questi anni di crisi superano spesso il 25 per cento degli investimenti. Detto in altre parole, per ogni 100 dollari spesi per produrre libri o, soprattutto, riviste, ne tornano a casa 125. Solo l'industria farmaceutica e quella petrolifera riescono – e non sempre – a fare di meglio.

Il settore è florido ed è in continua espansione non solo per la convenienza economica ma anche per altre due ragioni.

Perché è funzionale alla carriera delle persone che lavorano nella sanità: il numero dei ricercatori attivi a livello internazionale aumenta con lo stesso ritmo di quello con cui cresce il numero delle riviste: oltre il 3 per cento ogni anno. Se oggi, ad esempio, sono 25.000, domani saranno 25.800 e dopodomani quasi 27.000 (Morris, 2007). Anche gli articoli saranno sempre di più, ma è una crescita che non segue la domanda di conoscenze da parte dei lettori: piuttosto, asseconda la richiesta di titoli e di '*impact factor'* da parte dei clinici e dei ricercatori. La cosa che conta di più è la firma, non il contenuto.

Perché è funzionale alla commercializzazione di nuovi prodotti farmaceutici, di dispositivi medici e di apparecchiature diagnostiche e agli interessi dell'industria alimentare (Smith, 2005).

Nell'uno e nell'altro caso l'obiettivo è la promozione: di persone e di prodotti. Nell'uno e nell'altro caso si tende a sottolineare – di persone e di prodotti – la 'novità'. Nell'uno e nell'altro caso alla novità non corrisponde necessariamente l'innovazione. Nell'uno e nell'altro caso si fanno carte false. Ma come?

4. Le distorsioni della ricerca clinica

A questo punto è necessaria una premessa: la cattiva informazione scientifica è molto spesso legata alla cattiva ricerca. I ricercatori anglosassoni hanno un modo di dire che spiega bene le cose: "*garbage in, garbage out*". Se entra immondizia, non potrà che uscire immondizia.

L'industria farmaceutica fa ricerca principalmente per rispondere alle aspettative dei propri azionisti e spesso queste attese non coincidono con quelle dei pazienti, dei loro familiari o del personale sanitario che deve utilizzare i risultati degli studi per migliorare la qualità dell'assistenza. Considerati i costi di sviluppo dei nuovi prodotti e il tempo necessario per sintetizzarli e per sperimentarli, si preferisce seguire strade già battute che si sono rivelate produttive, senza esplorarne di nuove. Questa scelta ha portato alla proposta di molti composti assai simili tra loro, che sono stati battezzati farmaci *me-too* (anche io), che fanno somigliare le cassettiere delle farmacie a quegli scaffali dei supermercati dove trova spazio una confezione arcinota di biscotti capostipite circondata però da frollini identici ma di molte marche diverse. Possiamo dire che tanto meno innovativi (e risolutivi per la salute delle persone) sono i nuovi prodotti sintetizzati, tanto maggiore è l'esigenza dell'industria di ricorrere ad una raffinata creatività pubblicitaria, capace di enfatizzare le caratteristiche positive dei prodotti, minimizzandone le carenze.

Che la vera innovazione sia scarsa lo rilevava anche un rapporto dell'Ocse che osservava che "nonostante una crescita degli investimenti per la ricerca e lo sviluppo, la scoperta di nuovi principi attivi è diminuita" e aggiungeva che "la maggior parte di queste 'innovazioni' non hanno che poco o nessun valore aggiunto rispetto ai farmaci esistenti"(Oecd, 2008). La rivista indipendente di farmacologia *Prescrire*, che ogni anno fa il bilancio del mercato farmaceutico europeo, ha evidenziato che dal 1981 al 2011 sui 4024 'nuovi' farmaci messi sul mercato, solo 9 (0,22%) hanno rappresentato un progresso terapeutico 'maggiore' e 88 (2,19%) un progresso 'importante' (con alcuni limiti), mentre gli altri erano sostanzialmente delle copie di specialità già esistenti o farmaci senza nessun interesse clinico o perfino dannosi (Prescrire, 2012).

Fin qui, si tratta di scelte forse eticamente discutibili ma industrialmente legittime. Ad osservarle nel loro insieme, si ha però l'impressione di una sorta di "esercizio alla distorsione della realtà" che, perlomeno in alcuni casi, potrebbe rivelarsi se non altro propedeutico a comportamenti francamente illegali.

Sono falsificati i bisogni informativi che determinano la programmazione di attività di ricerca: per esempio, viene amplificata la portata di problemati-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.17.184.90 Mon, 29 Apr 2024, 02:12:08

che sanitarie, di rischi epidemiologici, di pericoli 'pandemici', e così via (Moynihan et al, 2002). La premessa di gran parte dei lavori pubblicati prevede la descrizione di iceberg fatti da patologie invisibili. Ce ne sono così tanti che sembra che i cambiamenti climatici proprio non abbiano toccato la sanità. È un comportamento da mettere in diretta relazione con la medicalizzazione della società contemporanea, con la cosiddetta "invenzione delle malattie" (*disease mongering*) e con la sovradiagnosi.

È duplicata la ricerca che ha già dato risultati, vuoi positivi, vuoi negativi: per esempio, vengono ripetuti studi clinici su principi attivi che già si sono dimostrati efficaci o inefficaci, senza aggiungere nulla di nuovo a quanto già si sappia e sprecando risorse umane ed economiche, col solo obiettivo di fornire ulteriore supporto alla loro promozione commerciale. La sostenibilità del sistema sanitario passa anche per una maggiore sobrietà nella programmazione delle attività di ricerca.

Oltre a questi problemi di carattere generale, ne esistono altri apparentemente più tecnici ma non meno importanti. Una delle principali cause delle perverse (e illegali) dinamiche della comunicazione scientifica è la produzione distorta dei dati, derivante da una ricerca condizionata all'origine. In troppi casi la definizione delle priorità (il decidere cosa studiare) e dei metodi di analisi (la scelta di come studiare) è guidata da interessi diversi dal bene dei cittadini. Interessi non solo di tipo commerciale, ma anche accademico, politico o religioso. Il normale percorso di produzione di dati viene alterato in diversi modi.

5. Chi sceglie con chi confrontarsi?

Che valore avrebbe un concorso di bellezza in cui una delle concorrenti scegliesse con chi confrontarsi? In medicina succede quasi sempre proprio così. La promozione di principi attivi spesso sostanzialmente identici – e affatto innovativi – suggerisce strategie di marketing sofisticate, che non espongano il prodotto in studio alla sorpresa di rivelarsi meno efficace di quello col quale viene controllato. Una strategia frequente è quella di commissionare a centri ospedalieri o universitari piccoli progetti di ricerca il cui scopo sia quello di valutare non la superiorità ma la non inferiorità del trattamento studiato rispetto allo standard attualmente preferito nella pratica clinica. "Lo scopo delle ricerche di equivalenza – ha scritto il farmacologo Silvio Garattini – è dimostrare che il farmaco è 'equivalente' o peggio ancora 'non inferiore' ai farmaci già esistenti. […] L'adozione di queste metodologie stabilisce già a priori che l'unica cosa che interessa è poter dimostrare un'efficacia a scopi puramente commerciali: poter accedere al mercato. Molto spesso poi questa 'equivalenza' è molto teorica, visto che, in base alla numerosità dei malati, 'equivalenza' può voler dire che non è peggiore più del 20-30 per cento. Il che significa che il nuovo farmaco potrebbe essere anche inferiore ai farmaci già esistenti"[1]. "Tutto ciò – puntualizzano Stefano Cagliano e Marco Bobbio nel libro *Rischiare di guarire* – ha una rilevanza per la salute, ma anche per l'etica della ricerca e virtualmente per il codice penale" (Cagliano e Bobbio, 2005).

"Virtualmente", d'accordo. Un'alternativa frequente agli studi di non superiorità prevede il confronto tra il preparato in studio con il placebo, vale a dire con una sostanza inerte solo formalmente indistinguibile dal prodotto attivo. È un metodo assai discusso ma spesso addirittura previsto dalla normativa. In Italia, il Comitato di bioetica afferma che l'utilizzo del placebo è consentito e raccomandato quando non si abbia una cura accertata per la malattia in studio e se il trattamento oggetto di ricerca è finalizzato alla cura di un disturbo non grave o quando la sospensione temporanea della terapia non rischi di indurre conseguenze di rilievo. La sospensione di un trattamento attivo, inoltre, deve essere sempre considerata con attenzione e prudenza e caso per caso, e solo dopo aver ottenuto dal malato un consenso informato libero e consapevole[2].

6. Chi stabilisce se una cura funziona?

Esistono tante diete dimagranti quanti sono gli amici e le amiche che ci hanno parlato di quella da loro seguita: da chi ha mangiato solo uva per un mese a chi ha dimenticato l'esistenza della pastasciutta. Quasi tutti i regimi alimentari controllati accrescono la sensazione di benessere di chi li segue e rendono meno gravose le attività quotidiane; ma, dovendo stabilire se una dieta funziona, sceglierestе come indicatore l'aumento di energia da voi percepito o, più semplicemente, la riduzione del peso? Questo esempio banale serve per introdurre un problema importante della ricerca clinica: quello della determinazione degli esiti attraverso i quali misurare i risultati degli studi (Bero, 2013).

Un ricercatore, quando si accinge a disegnare il protocollo di una ricerca clinica, deve decidere a priori quali criteri intende adottare per stabilire se il trattamento sperimentale è efficace, in modo da offrire un vantaggio reale ai pazienti a cui verrà prescritto. Medici e pazienti si aspettano che un trattamento riduca la mortalità o altri eventi gravi e inva-

[1]Garattini S, citato in Cagliano e Bobbio, 2005.

[2]Questo paragrafo è stato preparato con la collaborazione di Stefano Cagliano.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.17.184.90 Mon, 29 Apr 2024, 02:12:08

lidanti (per esempio, l'incidenza di infarto miocardico, di ictus cerebrale, di fratture ossee o la necessità di iniziare la dialisi renale), ma per dimostrare la riduzione dell'occorrenza di tali eventi è necessario seguire un gran numero di pazienti per un lungo periodo di tempo, in attesa che si possa evidenziare una differente incidenza degli episodi di malattia scelti come indicatori, tra i pazienti trattati e i pazienti inseriti nel cosiddetto 'gruppo di controllo'. Oltretutto sarebbe necessario accettare il rischio che, dopo anni di ricerca e qualche milione di euro investito, ci si trovi di fronte risultati del tutto sovrapponibili nei diversi gruppi a confronto. Che fare, allora, per ridurre il rischio di sorprese? Accontentarsi di dimostrare che un trattamento abbia effetto su una 'misura secondaria di esito'. Qualche esempio? Un farmaco che riduce i livelli di colesterolemia piuttosto che l'incidenza di infarto miocardico; un medicinale che abbassi la pressione arteriosa e non la probabilità di ictus; una pillola che agisca sullo spessore delle placche coronariche e non renda meno frequenti gli interventi di bypass aorto-coronarici; un medicinale che permetta di stabilizzare la densità ossea senza però far diminuire il numero di fratture vertebrali e del collo del femore. Un esito di questo tipo può essere considerato un reale sostituto dell'endpoint 'vero' solo se è in grado di predire in modo inequivocabile l'evento maggiore e se è possibile dimostrare che l'intervento sull'endpoint surrogato modifica sempre anche l'incidenza dell'evento.

Può risultare accettabile utilizzare endpoint surrogati nelle fasi iniziali di sviluppo di un prodotto, ma quando si passa alla fase della commercializzazione, siccome lo scopo dei clinici è quello di prolungare la vita dei pazienti e di farli stare meglio, e non certo di portare nei limiti della norma alcuni valori di laboratorio, bisogna disegnare studi che dimostrino una reale efficacia su endpoint 'veri' dei prodotti sperimentati.

7. Le distorsioni della comunicazione scientifica

Il valore di un medico o di un ricercatore è misurato attraverso il numero delle sue pubblicazioni su riviste incluse in banche dati internazionali. Pur essendo una prassi discussa, fino ad oggi non sono state trovate alternative convincenti. A parere di molti, è un sistema che privilegia la quantità alla qualità, e in questa contrapposizione trovano spazio comportamenti al confine tra immoralità e illecito.

È la persona più giovane ad aver firmato un articolo sul *New Yorker*, una rivista culturale tra le più conosciute del mondo: Jonah Lehrer ha perduto il posto e la credibilità successivamente alla scoperta che i suoi contributi erano pubblicati in forma solo leggermente diversa su riviste e quotidiani di tutto il mondo. Non bastasse, un suo libro di successo sui meccanismi che regolano le personalità creative era infarcito di citazioni inventate di sana pianta o estrapolate arbitrariamente da contesti che ne avrebbero sconsigliato l'uso. Lehrer è caduto nella stessa tentazione alla quale cede un gran numero di ricercatori: moltiplicare lo stesso set di risultati. È la cosiddetta *salami publication*: affettare il salame di un singolo studio è utile sia ad arricchire i dossier sottoposti alle agenzie regolatorie, sia ad amplificare artificialmente l'attività di ricerca di clinici per fini accademici o di ricezione di finanziamenti, sia a sostenere i vantaggi di un prodotto nel presentarlo al medico che dovrà prescriverlo. Cento studi sono meglio di uno: chi si accorge che è sempre lo stesso?

Esiste dal 1997 ed è pubblicamente accessibile dal febbraio del 2000: parliamo di un sito – www.clinicaltrials.gov – che indicizza tutte le sperimentazioni cliniche condotte nel mondo in campo medico. Una risorsa indispensabile, utilissima non solo per medici, farmacologi e ricercatori, ma anche per i malati e i loro familiari, che possono costantemente tenere sotto controllo l'andamento delle ricerche su un'ampia gamma di malattie. Utilissima: se fosse completa. La registrazione degli studi clinici in banche dati come Clinical Trials è obbligatoria per alcune nazioni che subordinano i finanziamenti alle ricerche alla inclusione dello studio nei database. Parallelamente, quasi tutte le più importanti riviste internazionali accettano per pubblicazione solo lavori originali derivanti da studi precedentemente registrati. Eppure, qualsiasi controllo tra ricerche registrate e studi pubblicati denuncia incongruenze: molti studi non sono registrati e ancora di più non pubblicati (Wager e Williams, 2013).

Ecco due altri importanti problemi: i dati che non piacciono prendono una strada senza uscita (i ricercatori lo chiamano '*reporting bias*'); i risultati negativi vengono insabbiati (è il cosiddetto '*publication bias*'). Soltanto per circa il 50 per cento degli studi clinici registrati è disponibile almeno parte dei risultati e questo '*under-reporting*' vale per molte tipologie di studi clinici, in diverse fasi del loro sviluppo, a prescindere dalla loro dimensione, sia che siano nazionali o internazionali, e sia che vengano finanziati o meno dall'industria farmaceutica (Goldacre, 2013). È un'evidenza particolarmente grave, perché mortifica l'aspirazione e il sacrificio dei malati che partecipano volontariamente ad uno studio clinico ritenendo di poter contribuire concretamente al progresso delle conoscenze. Non pubblicare i risultati della ricerca tradisce le loro aspettative e distorce la base dell'evidenza su cui si fondano le decisioni cliniche perché sbilancia l'equilibrio tra risultati positivi e negativi. In un articolo pubblicato su un'impor-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.17.184.90 Mon, 29 Apr 2024, 02:12:08

tante rivista medica internazionale, un medico e ricercatore italiano – Alessandro Liberati – protestava già nove anni fa per il fatto che i risultati non pubblicati degli studi clinici avrebbero potuto influenzare le sue scelte terapeutiche come paziente affetto da mieloma multiplo: "Perché sono stato costretto a prendere una decisione clinica consapevole dell'esistenza da qualche parte di ulteriori evidenze che non fossero comunque disponibili? C'è stato un ritardo nella loro pubblicazione perché i risultati erano meno interessanti di quanto ci si aspettasse? O perché il campo della ricerca sul mieloma, sempre in continua evoluzione, guarda al momento a nuove stimolanti teorie (o farmaci)? Fino a quando possiamo tollerare il comportamento 'a farfalla' dei ricercatori, che saltano da un fiore all'altro ben prima che il primo venga svuotato completamente?" (Liberati, 2004). Molti studi non sono pubblicati: spesso per ragioni che non hanno nulla a che fare con l'illegalità: la perdita di interesse o il trasferimento presso una nuova istituzione, l'avvio di nuovi progetti, la scarsa organizzazione, le risorse inadeguate, il cosiddetto "blocco dello scrittore" o il rifiuto di accettare i risultati negativi di uno studio perché capaci di ledere la propria reputazione nel mondo scientifico. Ma assai spesso per motivi riconducibili a condotte fraudolente: a questo proposito, la dichiarazione di Helsinki sull'etica della ricerca sull'uomo non lascia spazio all'ambiguità, perché stabilisce che "gli autori hanno il compito di rendere pubblicamente disponibili i risultati della loro ricerca sui soggetti umani e sono responsabili della completezza ed accuratezza dei loro documenti […] I risultati negativi e non conclusivi, al pari di quelli positivi, dovrebbero essere pubblicati o altrimenti resi pubblicamente disponibili"[3].

Radiato dall'Ordine dei medici della Gran Bretagna, Andrew Wakefield è il principale protagonista di uno scandalo che continua a fare danni: ha inventato dal nulla la relazione tra somministrazione del vaccino trivalente e l'insorgenza di autismo (Editors of the Lancet, 2010). È stata accertata sia l'assoluta assenza di basi scientifiche delle sue (presunte) ricerche, sia la presenza di interessi commerciali riguardanti lo sviluppo di test di laboratorio per la diagnosi della malattia. Per effetto della grande eco mediatica avuta dall'articolo di Wakefield (pubblicato su una delle più famose riviste mediche del mondo che lo ha successivamente 'ritirato'), la percentuale di bambini vaccinati è diminuita radicalmente in molti Paesi del mondo, al punto che nel Regno Unito il morbillo – qualche anno fa praticamente eradicato – ha ripreso a fare vittime nella popolazione infantile. Wakefield è l'emblema di una colpa grave di non pochi ricercatori: i dati vengono falsificati (costruiti dal nulla). È un fenomeno in forte aumento; circa il 14 per cento dei medici dice di esserne stato testimone diretto; che sia una questione direttamente legata all'illegalità è provato dal fatto che il 53 per cento degli autori coinvolti è un '*repeat offender*' (Fanelli, 2009); il 2011 è stato dichiarato "*the year of retraction*", ma il 31 per cento degli articoli ritirati non viene indicato come tale nei database bibliografici.

Mascherine sul volto e liquido disinfettante nella borsa. È un'immagine difficile da dimenticare, collegata all'emergenza 'pandemia influenzale' di qualche stagione fa: alle preoccupazioni del mondo intero fece seguito l'approvvigionamento di riserve di farmaci antivirali da parte di molte nazioni[4]. Nel 2009, però, un gruppo collaborativo internazionale di ricercatori si accorse che le conclusioni di un loro studio di revisione che sintetizzava i risultati di singole ricerche sui farmaci antinfluenzali più pubblicizzati dall'industria (gli inibitori della neuraminidasi) erano di fatto poco attendibili perché basati quasi esclusivamente su ricerche finanziate dalle stesse aziende produttrici. Volendo andare a fondo al problema, cercarono di entrare in contatto con gli autori delle sperimentazioni più importanti, ma coloro che avevano firmato i lavori non erano in grado di rispondere alle domande che gli venivano rivolte. La cosa più macroscopica era che il 60% dei trial condotti su uno dei farmaci (Tamiflu) risultava non essere stato pubblicato (Doshi, 2009). Questi episodi hanno innescato diverse petizioni per richiedere maggiore trasparenza alle autorità governative che regolano le autorizzazioni al commercio dei medicinali e per sollecitare alle aziende farmaceutiche l'assoluta trasparenza dei risultati delle ricerche da loro condotte su nuovi farmaci e vaccini.

Quella che è stata battezzata 'La saga dell'oseltamizir' (Godlee e Croves, 2012) sottolinea un problema tra i più gravi: sono soppressi (o nascosti) dei dati. Questioni di grande rilievo, già vissute negli anni scorsi (basti pensare al famoso caso dei farmaci antinfiammatori i cui effetti collaterali – gravi episodi di sindrome coronarica acuta, spesso fatali – erano stati taciuti dall'azienda produttrice e dai firmatari di diversi articoli) ma ancora oggi di particolare attualità: basti pensare al clamore suscitato da diversi studi su farmaci antidiabetici e antidepressivi non inclusi nei dossier presentati alla Fda e all'Ema per i numerosi casi di tossicità e di reazioni avverse[5].

Un distinto psichiatra irlandese si è imbattuto in una questione della quale ignorava l'esistenza vedendosi sottoporre – nel corso di una riunione nella sede

[3]Questo paragrafo è stato preparato con la collaborazione di Eliana Ferroni.

[4]Per un inquadramento generale si veda http://bmj.com/tamiflu.

[5]Si ringrazia Tom Jefferson per i dati forniti.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.17.184.90 Mon, 29 Apr 2024, 02:12:08

di un'industria farmaceutica – la bozza di un articolo firmato da lui che non ricordava assolutamente di aver scritto. Dopo l'iniziale sorpresa, non ha battuto ciglio ma ha aggiunto due frasi: la prima smentiva l'affermazione per la quale il prodotto dell'azienda risultava maggiormente efficace di altri farmaci della stessa classe; la seconda precisava che l'assunzione del farmaco induceva un potenziale rischio di suicidio. L'articolo era stato già proposto per la pubblicazione a un'importante rivista internazionale di psichiatria: avendo chiesto di controllare le bozze prima della stampa e non avendo trovato i cambiamenti apportati, David Healy ha cancellato il proprio nome dal lavoro, iniziando da allora un'attiva campagna contro la pratica del *ghost writing*. Autori fantasma scrivono articoli per conto di opinion leader che spesso non rivedono neanche il contenuto per controllarne la qualità. *Ghostwriter* anonimi con minimo background scientifico sono pagati per la produzione di report per la pubblicazione come se fossero scritti da esperti più conosciuti. Uno studio dello stesso Healy ha stimato che fino al 50 per cento della letteratura sui farmaci possa essere redatta da autori fantasma. I *ghostwriter* scrivono sui dati loro forniti da aziende farmaceutiche che desiderano che sia i risultati sia la ricerca nel suo complesso evidenzino risultati positivi (Collier, 2009; Gøtzsche et al, 2009).

Ha proibito ai propri autori di sottoporre alla rivista da lei diretta articoli presentati come "sexy o hot": "lasciamo queste parole ad altri ambiti" ha sottolineato in un editoriale sul *Journal of Clinical investigation* Ushma S. Neill, direttore di una rivista molto apprezzata in campo internazionale, che ha fatto della battaglia contro lo '*spin*' uno dei tratti salienti della propria direzione editoriale. Il dato raccolto dai ricercatori, infatti, viene spesso sottoposto ad un sovrappiù di… *spin* da parte delle agenzie di pubbliche relazioni e delle redazioni scientifiche e, così conciato – è il caso di dire – , è offerto ai cittadini. In lingua inglese, la parola *spin* indica la rotazione che il lanciatore di baseball imprime alla palla che, condizionata da molti effetti diversi, risulta più insidiosa per il battitore. Attraverso questo 'condizionamento', è compromessa la traduzione del dato in conoscenza utilizzabile – attraverso la sua condivisione e discussione – nella pratica quotidiana. In altre parole, i protagonisti dell'assistenza sanitaria e del processo di cura – i cittadini, le persone malate e gli operatori – non sono messi in condizione di confrontarsi con informazioni autentiche. Essendo condizionate le informazioni alla base dei rapporti sintetici (revisioni sistematiche, linee guida, position paper, rapporti di Health Technology Assessment), si può ragionevolmente ritenere che la sanità, dunque, poggi su saperi alterati; programmi di prevenzione, percorsi diagnostici, piani terapeutici: la base di evidenze è falsificata da illegalità di maggiore o minore gravità. "*Serious misconduct in medical research […] can distort the evidence base and harm patients*", ha dichiarato Elizabeth Wager, una delle più conosciute esperte di letteratura scientifica.

8. Concludendo…

Che l'inaffidabilità permei ormai l'intero sistema della ricerca, soprattutto clinica, lo sottolinea anche Marcia Angell (già direttore del *New England Journal of Medicine*) che, in un editoriale pubblicato su *JAMA,* osserva che i medici non potranno più a lungo fidarsi della letteratura medica per disporre di valide e affidabili informazioni scientifiche (Angell, 2008).

Non è casuale che un recentissimo rapporto della Agency for healthcare research and quality (Ahrq) sull'efficacia dei farmaci contro il diabete tipo 2 presenti sul mercato Usa concludeva che i vecchi farmaci sono i migliori.

La quantificazione del danno economico è teoricamente possibile solo per le prestazioni inadeguate o inutili a seguito di puntuali studi di prevalenza quando non vi sia stato un danno sanitario per il paziente, mentre una quantificazione non è praticamente possibile per le conseguenze della manipolazione e della falsificazione scientifica della ricerca, viste le innumerevoli variabili che intervengono nella stima monetaria del danno. Per esempio, per un farmaco messo sul mercato dopo aver manipolato la ricerca sottacendone gli effetti indesiderati, oltre al costo per il suo acquisto si dovrà quantificare il danno economico degli effetti indesiderati (decessi, invalidità, costi indiretti, costi sociali quali le perdite di reddito per coloro che ne hanno subito le conseguenze e per i familiari, costi giudiziari, di immagine per il produttore, costi intangibili, etc)(Domenighetti, 2013). Howard Brody (2010), in un'analisi pubblicata sul *New England Journal of Medicine*, ha valutato per gli Stati Uniti il costo medico diretto delle prestazioni 'inutili' cioè quelle che non avrebbero dato nessun beneficio ai pazienti stimandoli come equivalenti ad almeno il 30% della spesa sanitaria di quel Paese.

Quelle sopra descritte sono purtroppo questioni note, come dimostra una ricca letteratura pubblicata negli ultimi trent'anni. Non si tratta, oggi, di esprimere una condanna scontata; piuttosto, è il caso di sostenere chi fa domande cui è difficile rispondere.

- Chi è responsabile (*accountable*) delle singole illegalità e dell'insieme di esse?
- Le istituzioni governative dovrebbero vigilare e, nel caso, in quale modo e con quali strumenti?
- Gli enti ai quali appartengono i clinici o i ricercatori che commettono illegalità sono in certa misura corresponsabili?

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.17.184.90 Mon, 29 Apr 2024, 02:12:08

- Quale *accountability* può essere ricondotta agli *editor* delle riviste che subiscono gli effetti di questi comportamenti o ne traggono consapevolmente vantaggio? E quale responsabilità ha il *publisher*?
- In che misura le agenzie di pubbliche relazioni e i giornalisti sono corresponsabili?
- Infine: dove reperire le risorse per affrontare il problema, se è vero che l'indagine su un singolo caso ha un costo medio superiore ai 500.000 dollari? (Michalek, 2010).

Bibliografia

Angell M (2008), Industry-sponsored medical research. A broken system, *JAMA*, 300: 1069-1071.

Bero L (2013), Industry sponsorship and research outcome: a Cochrane review, *JAMA Intern Med*, 173 (7): 580-581.

Brody H (2010), Medicine's ethical responsibility for health care reform, *NEJM*, 362: 283-285.

Cagliano S, Bobbio M (2005), *Rischiare di guarire*, Roma, Donzelli.

Collier R (2009), Prevalence of ghostwriting spurs calls for trasparency, *CMAJ*, 181 (8): E161-E162.

Domenighetti G (2013): Frode e corruzione nel settore sanitario, *Janusonline*, 8 marzo. Disponibile online al seguente indirizzo: http://janusonline.it/news/frode-e-corruzione-nel-settore-sanitario.

Doshi P (2009), Neuraminidase inhibitors-the story behind the Cochrane review, *BMJ*, 339: b5164.

Editors of the Lancet (The) (2010), Retraction-ileal lymphoid nodular hyperplasia, non specific colitis and pervasive developmental disorder in children, *Lancet*, 375: 445.

Fanelli D (2009), How many scientists fabricate and falsify research? A systematic review and meta-analysis of survey data, *PLoS One*, 4 (5): e5738.

Godlee F, Groves T (2012), The new BMJ policy on sharing data from drug and device trials, *BMJ*, 345: e7888.

Goldacre B (2003), Effetti collaterali, Milano, Mondadori.

Gøtzsche PC, Kassirer JP, Woolley KL et al (2009), What should be done to tackle ghostwriting in the medical literature?, *PLoS Med*, 6 (2): e23.

Liberati A (2004), An unfinished trip through uncertainties, *BMJ*, 328: 531.

Michalek AM, Hutson AD, Wicher CP, Trump DL (2010), The costs and underappreciated consequences of research misconduct: a case study, *PLoS Med*, 7 (8): e1000318.

Morris S (2007), Mapping the journal publishing landscape: how much do we know?, *Learned Publishing*, 20 (4): 299-310.

Moynihan D, Heath I, Henry D (2002), Selling sickness: the pharmaceutical industry and disease mongering, *BMJ*, 324: 886-991.

Neill US (2012), Constitutively, pathologically, profoundly, J Clin Invest, 122 (5): 1585-1585.

Oecd (2008), *Pharmaceutical pricing policies in a global market*, Oecd Health Policy Studies, Oecd Publishing, doi: 10.1787/9789264044159-en.

Prescrire (2012), 1981-2011: 31 ans de Palmarès Prescrire des médicaments, *La Revue Prescrire*, 32 (340): 87.

Smith R (2005), Medical journals are an extension of the marketing arm of pharmaceutical companies, *PLoS Med*, 2 (5): e138.

Wager E, Williams P (2013), "Hardly worth the effort"? Medical journals' policies and their editors' and publishers' views on trial registration and publication bias: quantitative and qualitative study, *BMJ*, 347: f5248.

Conflitto di interessi
Nessuno

Autore per la corrispondenza
Luca De Fiore, luca.defiore@pensiero.it