

Ricerca: aumentarne il valore e ridurre lo spreco

Luciana Ballini

Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale, Regione Emilia-Romagna

Riassunto. Prendendo spunto dagli articoli pubblicati sul numero di gennaio del *Lancet*, dedicati a come aumentare il valore della ricerca e ridurre lo spreco, questo contributo propone alcune considerazioni sul ruolo dei diversi attori in gioco (finanziatori, sponsor, ricercatori, accademia, comitati etici e riviste scientifiche) e un approfondimento sulla funzione dei finanziatori pubblici, che per definizione sovvenzionano la ricerca nell'interesse dei malati. Sono proprio i finanziatori pubblici, infatti, che dovrebbero svolgere un ruolo correttivo determinante nelle tre fasi in cui spesso si verifica lo spreco, quella dello scegliere, del fare e del comunicare la ricerca. Trattandosi di soldi pubblici, la loro azione correttiva è non solo necessaria a ridurre lo spreco nella ricerca, ma anche doverosa nei confronti dei cittadini, che sono i principali contribuenti per i fondi pubblici destinati alla ricerca e, allo stesso tempo, rendono la ricerca biomedica possibile quando accettano di venire arruolati negli studi.

Parole chiave. Finanziamento pubblico, ricerca biomedica, sprechi.

Abstract. By taking cues from the articles published last January in *Lancet* that dealt with how to increase the research value and to reduce its waste, this paper proposes some considerations about the role of different key players (financers, sponsors, researchers, academy, ethical committees and scientific journals) as well as a discussion on the role of the public financers that, by definition, finance research in the patients' interest. Actually, the public financers should play a decisive corrective role during the three phases in which waste occurs, i.e. the one in which research is chosen, the one in which it is carried out and the one in which it is communicated. As we are speaking about public funding, a corrective action is required not only to reduce waste in the research, but it is also necessary towards the citizens who are the main contributors for the public funding addressed to research and who, at the same time, make the biomedical research possible when they accept to participate in a study.

Key words. Biomedical research, public funding, wastes.

La preoccupazione per le risorse in esaurimento, associata al disastro dello spreco, colpisce anche la ricerca biomedica, in particolare quella finanziata con fondi pubblici o da istituzioni non profit. Come nel campo dell'assistenza e degli investimenti in innovazioni sanitarie, anche per la ricerca clinica arriva l'invito a investire con saggezza e a utilizzare con sapienza i finanziamenti ricevuti.

Il numero del *Lancet* di metà gennaio 2014 ha dedicato a questo tema una breve serie di articoli, intitolata *Ricerca: aumentarne il valore e ridurre lo spreco (Research: increasing value, reducing waste)*.

Gli articoli trattano di cinque aspetti diversi: la scelta del quesito, la metodologia di sviluppo di uno studio, l'amministrazione dello studio, la divulgazione dei dati e la pubblicazione dei risultati (figura). Su questi temi vengono sviluppate proposte su come aumentare il valore e ridurre lo spreco della ricerca biomedica attraverso:

- una chiara ed esplicita definizione delle priorità;
- l'adozione di appropriate analisi, conduzione e impostazione degli studi;

- la disponibilità di regolamentazione e gestione efficiente dei protocolli e degli studi;
- la risoluzione della questione sulla non accessibilità ai dati della ricerca;
- l'esclusione dalla pubblicazione di rapporti incompleti o inutilizzabili.

L'intero contesto della ricerca viene chiamato in causa per questo sforzo: i finanziatori, gli sponsor, i ricercatori, l'accademia, i comitati etici e le riviste scientifiche. In questa rassegna gli unici a non essere presi in considerazione sono i pazienti e questa assenza contribuisce a rappresentarli, ancora una volta, come soggetti passivi di un'attività che proprio a loro deve la possibilità di realizzarsi.

Le questioni affrontate non sono nuove e sono già state più volte riprese in questa rubrica, in cui spesso si è trattato di risultati della ricerca che interrompono il loro percorso e non arrivano alla pratica clinica, di disegni di studio che non curano la trasferibilità dei risultati, di risultati tenuti nascosti, di conflitti di interesse disseminati lungo la catena produttiva della ricerca, dai finanziamenti fino all'editoria scienti-



Sprechi evitabili e inefficienza della ricerca biomedica. Modificata da Lancet 2014, 383: 101-104.

fica. Come nelle tubature di un acquedotto, i punti di perdita e spreco possono essere molteplici.

Per evitare di essere ripetitivi su un argomento per il quale la ripetizione è d'obbligo, visto il continuo svilimento della disponibilità dei pazienti a venire arruolati negli studi, i contenuti e i suggerimenti di questi articoli verranno riassunti e commentati secondo la prospettiva dei finanziatori pubblici, che per definizione finanziano la ricerca nell'interesse dei malati. Attraverso una semplificazione che consenta di riportare i messaggi chiave dei cinque articoli, si possono distinguere tre fasi in cui spesso si verifica lo spreco – le fasi dello scegliere, del fare e del comunicare la ricerca – nelle quali i finanziatori possono avere un ruolo correttivo determinante.

Anche se non sottoposti alla pressione del profitto commerciale, i finanziatori pubblici subiscono notevoli pressioni, in quanto del denaro messo a disposizione dai governi rispondono i politici, che esigono dimostrazioni tangibili dell'utilità degli investimenti concessi. Riuscire a misurare il cosiddetto ritorno della ricerca è una preoccupazione costante e legittima. Comprendere e conoscere le potenziali ricadute di uno studio è possibile, soprattutto quando questo si ripromette di migliorare l'accuratezza di una diagnosi o gli esiti di una terapia, aumentare la sicurezza di un trattamento, ridurre ridondanze nell'assistenza o trovare soluzioni a problemi ancora irrisolti. Quando gli utilizzatori finali della ricerca riescono a informare e influenzare l'agenda della ricerca, evidenziando le lacune conoscitive e ciò che manca per l'applicabilità nella pratica clinica, la probabilità di ritorno della ricerca viene potenziata grazie al processo iterativo tra i produttori e i fruitori dei risultati. Tuttavia non sempre è facile individuare tra

gli obiettivi di uno studio la ricaduta sulla pratica clinica, soprattutto quando l'oggetto di studio appartiene alla ricerca di base o rappresenta un passaggio intermedio di un percorso di indagine complesso e articolato. In questi casi c'è il rischio di investire in una ricerca che non darà ritorno, se per ritorno si intende solo e sempre il risultato positivo, risolutivo e magari anche sensazionale. La ricerca che non produce risultati o produce risultati negativi non può essere considerata inutile. La vecchia battuta "non ho fallito: ho scoperto che non funziona" può riscattare i risultati negativi a patto che questi non rimangano invisibili. Quando una intuizione è sbagliata, molti ricercatori la abbandonano e passano immediatamente ad altro, piuttosto che fare lo sforzo di relazionare dettagliatamente i risultati negativi, così utili alla crescita del sapere. Se è vero che la scienza è ragionamento messo in azione, ai ricercatori che propongono uno studio deve essere richiesto di descrivere l'intero percorso della conoscenza, che va dall'intuizione alla pratica clinica, e posizionarvi il loro studio in maniera dettagliata, in modo che risulti chiaro sia il significato di un risultato negativo che le azioni necessarie successive ad un risultato positivo. La ricerca biomedica inutile è quella che promette risultati di cui non sia evidente in anticipo cosa farne e che appare disgiunta dall'obiettivo assistenziale finale.

Si conta che su 15.755 ricerche pubblicate sui biomarcatori prognostici tumorali, il 96% (1509) abbia identificato delle variabili prognostiche significative, ma poche di queste siano state confermate da ulteriore ricerca e pochissime siano entrate nella pratica clinica. In questo groviglio di 'rami secchi' non è

facile capire cosa abbia fallito, cosa non si sia stati in grado di replicare/confermare, cosa sia andato perso nella traslazione alla pratica clinica, cosa non avrebbe mai potuto traslarsi nella pratica clinica, perché già in partenza privo di un ipotetico valore assistenziale.

I finanziatori dovrebbero quindi richiedere un dettagliato piano di sviluppo dell'idea progettuale a cui lo studio appartiene, con un resoconto scientifico di quanto già studiato sull'argomento e il programma di ricerca necessario a validarne i risultati.

Gli autori della serie insistono molto sull'importanza di argomentare una proposta di studio sulla base di una revisione sistematica delle evidenze esistenti e di un resoconto e analisi degli studi in corso. Questa prassi ancora poco diffusa, perché non ancora posta come requisito essenziale dai finanziatori, contribuirebbe in modo sostanziale a evitare che i gruppi di ricerca agiscano in isolamento e a incoraggiarli a chiarire il ruolo del loro studio all'interno di un obiettivo più ampio.

Se è possibile, per quanto difficile, stabilire quanto importanti potranno essere i risultati di una ricerca, meno difficile dovrebbe essere stabilire se la ricerca sia 'capace' di fornire risultati validi/robusti. Gli articoli della serie si aggiungono a quelli già numerosi che elencano gli aspetti di metodo indispensabili ad assicurare valore alla ricerca: il disegno dello studio, le analisi statistiche utilizzate, gli accorgimenti per evitare distorsioni e sovrastime, la documentazione delle variazioni rispetto al protocollo, la presenza nel gruppo di ricerca di statistici e metodologi esperti, etc. Anche ai finanziatori viene rimproverato di non dotarsi delle competenze metodologiche necessarie a stabilire se un progetto di ricerca è impostato in maniera tale da fornire risultati validi. Spesso il ruolo di *referaggio* viene affidato ad esperti della materia o disciplina, ma inesperti di metodologia, e il compito di verificare la robustezza metodologica di uno studio passa ai comitati etici, che pure soffrono della loro disomogeneità in composizione ed esperienza, oltre che della duplicazione di valutazioni di studi multicentrici. Si potrebbe immaginare che non solo i finanziatori fossero meglio attrezzati a valutare la qualità metodologica degli studi, ma che si facessero promotori di una migliore qualità attraverso l'attività di *scientific advice*. Questa attività, da tempo offerta all'industria farmaceutica da Ema e recentemente riproposta dalle agenzie di Health technology assessment all'interno della collaborazione EUnetHTA, consiste nel fornire una consulenza tecnicoscintifica a gruppi di ricerca per migliorare la qualità metodologica dei loro protocolli di studio finalizzati a testare nuovi prodotti sanitari.

Oltre agli aspetti di metodo già noti, ma tuttora problematici, rimane difficile distinguere la neces-

sità di replicare i risultati dall'inutilità di duplicare gli studi. La replicazione di risultati innovativi è indispensabile perché questi siano giudicati robusti. Gli autori della serie riportano che ricercatori di istituti accademici, impegnati in ricerca di base sul cancro, non sono stati in grado di replicare i risultati di 47 dei 53 studi che avevano concluso (dato pubblicato su *Nature* 2012). Risulta evidente che ciò rappresenta una grossa fonte di spreco. Tuttavia i ricercatori trovano difficoltà ad ottenere finanziamenti per lavori che si ripromettono di replicare risultati già pubblicati. Stabilire il punto preciso in cui la necessaria replicazione diventa inutile duplicazione non è facile e la valutazione sistematica e critica delle evidenze disponibili è lo strumento più utile a questo scopo. Altrettanto doveroso e utile sarebbe, a ricerca conclusa, discutere dei propri risultati raffrontandoli alle evidenze disponibili e alla ricerca ancora in corso per posizionarli nel *continuum* di conoscenza a cui lo studio concluso dovrebbe appartenere. Ciò richiede ai gruppi di ricerca di uscire dall'isolamento che li caratterizza nella loro caccia a record e primati e di collaborare con la comunità scientifica di riferimento, uscendo dai propri confini accademici.

Infine lo spreco più evidente, e misurabile, è quello della ricerca che non comunica i propri risultati. Questo può avvenire perché i risultati sono deludenti, perché ritenuti confidenziali e quindi mantenuti segreti, perché comunicati parzialmente o in maniera distorta. Qualunque sia il motivo, i finanziatori devono mettere in atto tutte le azioni, comprese quelle penalizzanti, necessarie a garantire che la ricerca finanziata diventi patrimonio pubblico.

Aumentare il valore della ricerca e ridurre lo spreco richiede ancora una volta la capacità di gestire l'incertezza. Perché l'incertezza non approdi a superficiale avventatezza, occorre che gli studi vengano finanziati in virtù di una chiara pianificazione dell'utilizzo dei loro risultati (negativi o positivi che siano). Nel percorso che porterà a cambiare in meglio la pratica clinica, andrà stabilito se si intende dimostrare il nuovo, replicare/confutare il precedente o utilizzarlo per la predefinita fase successiva della conoscenza. Occorre inoltre un'esauriva argomentazione di dove e come lo studio si rapporti rispetto alla ricerca passata e quella futura insieme a una inderogabile elevata qualità metodologica. A ricerca conclusa, non solo occorre un'impeccabile rendicontazione dei risultati, ma questi vanno collocati e discussi alla luce delle conoscenze già acquisite da altri ricercatori.

L'attività di finanziamento della ricerca dovrebbe quindi essere un lavoro a tempo pieno e non una macchina che si attiva all'approssimarsi di un bando. Il finanziatore pubblico dovrebbe pretendere la pub-

blicazione del protocollo e dovrebbe farsi carico dell'istituzione e manutenzione di un *database* pubblico degli studi finanziati. Dovrebbe assicurare – anche in maniera proattiva attraverso *scientific advice* – che la metodologia utilizzata garantisca risultati validi, e dovrebbe vincolare parte del finanziamento alla comunicazione e diffusione dei risultati, possibilmente mettendo a disposizione un portale per la loro pubblicazione. Dovrebbe infine facilitare

la discussione dei risultati ottenuti tramite un confronto esplicito con le evidenze esistenti.

Trattandosi di soldi pubblici, si potrebbe sostenere che queste azioni siano non solo necessarie a ridurre lo spreco nella ricerca, ma anche doverose nei confronti dei cittadini, che sono i principali contribuenti per i fondi pubblici destinati alla ricerca e, allo stesso tempo, rendono la ricerca biomedica possibile quando accettano di venire arruolati negli studi.