



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'INSUBRIA

Dipartimento di Biotecnologie e Scienze della Vita

Dottorato di Ricerca in Medicina e Scienze Umane XXVIII Ciclo

Coordinatore: Prof. Giuseppe Armocida

**INTEGRITA' NELLA RICERCA: IL DIBATTITO ETICO SULLA
PUBBLICAZIONE DEI DATI**

Relatore

Chiar.mo Prof. Mario Picozzi

Tesi di Dottorato di

Lucia Oblatore

Matr. 596817

Anno Accademico 2014/2015

A mamma e papà,
a Chiara e Mario,
ad Alessandro,
a Matilde.

*Signore, concedimi la serenità
di accettare
le cose che non posso cambiare,
il coraggio di cambiare
le cose che posso cambiare,
e la saggezza
di conoscerne la differenza.
(T.More)*

Indice

Il lavoro di ricerca: l'Azienda Ospedaliera S. Antonio Abate

Metodi e criteri

Risultati

Le sperimentazioni approvate e le sperimentazioni iniziate

I questionari

Gli sperimentatori principali ed i referenti contattati

Le sperimentazioni concluse

Le pubblicazioni prodotte

La letteratura

Il dibattito etico sulla pubblicazione dei dati

1. Quali dati pubblicare?

1.1 L'etica della sperimentazione

1.2 Le norme giuridiche

2. La proprietà dei dati

3. Authorship

3.1 Il prestigio di una rivista scientifica

4. Publish or perish

4.1. Cattiva condotta nella sperimentazione clinica

4.2. Cattiva condotta nella pubblicazione dei dati

4.3 La ritrattazione

4.4. Open access

4.5 La riluttanza a pubblicare i dati

5. I comitati etici

6. Favorire la pubblicazione

Conclusioni

Ringraziamenti

Introduzione

Questo lavoro è il risultato di una ricerca, svolta seguendo il Progetto di Dottorato da me presentato, riguardo il tema della pubblicazione dei risultati delle sperimentazioni cliniche.

Essa si è svolta presso le strutture di pertinenza dell'Azienda Ospedaliera S. Antonio Abate di Gallarate, ossia l'Ospedale "S. Antonio Abate" di Gallarate, l'Ospedale "Carlo Ondoli" di Angera e l'Ospedale "Angelo Bellini" di Somma Lombardo, ed è stata ideata, elaborata e periodicamente verificata in collaborazione con il Prof. Mario Picozzi ed il Prof. Marco Cosentino dell'Università degli Studi dell'Insubria, e con le Dott.sse Giovanna Monina, Maristella Ghiringhelli e Raissa Mariani dell'Unità Operativa di Farmacia dell'Azienda Ospedaliera.

Lo studio, svolto grazie ai dati forniti dal Comitato Etico di Gallarate, vuole rappresentare uno spunto per valutare e successivamente discutere alcuni aspetti fondamentali dell'argomento scelto, quali l'authorship e l'accesso ai risultati da parte degli sperimentatori, partendo dalle interviste che sono state loro proposte, e di individuare ed analizzare altri lavori recentemente pubblicati.

L'indagine rappresenta però anche uno spunto per affrontare gli elementi di un dibattito etico molto acceso sorto intorno ad alcune pratiche di pubblicazione, fiorite negli ultimi decenni, che sono ricomprese nella *misconduct*, e delle quali varie iniziative, specialmente di carattere normativo, cercano di arginare la diffusione, tramite la produzione di nuove regolamentazioni, che finora hanno prodotto risultati incerti.

Il lavoro di ricerca: l'Azienda Ospedaliera S. Antonio Abate

Metodi e criteri

Condotta tra il 2013 ed i primi mesi del 2015, la presente indagine si è svolta nell'ambito di una struttura sanitaria pubblica locale, l'Azienda Ospedaliera S. Antonio Abate di Gallarate, composta dall'Ospedale "S. Antonio Abate" di Gallarate, dall'Ospedale "Carlo Ondoli" di Angera e dell'Ospedale "Angelo Bellini" di Somma Lombardo. L'Azienda Ospedaliera conta un totale di 814¹ posti letto.

Il lavoro è partito e si è svolto seguendo la traccia fornita da un prospetto, in formato Excel, compilato a cura del personale della Farmacia dell'Ospedale "S. Antonio Abate", che registra i dati principali delle sperimentazioni cliniche condotte nell'ambito dell'Azienda Ospedaliera ed approvate dal suo Comitato Etico.

Le informazioni principali contenute nella tabella sono:

- numero di registro
- titolo
- promotore
- sperimentatore
- Unità Operativa
- frequenza di monitoraggio
- data di autorizzazione da parte del Comitato Etico
- studio iniziato o non iniziato
- data di inizio dello studio
- data di arruolamento del primo paziente
- data di follow-up dell'ultimo paziente
- fine dello studio
- data di chiusura del Centro

¹ Fonte: www.ospedalegallarate.it/azienda.html. Consultato il 14 ottobre 2015.

- studio annullato o non annullato
- numero previsto di soggetti da arruolare
- numero di soggetti arruolati, numero di soggetti in studio
- relazione finale

Una volta selezionati gli studi condotti nel periodo 2000-2012 ed individuate le sperimentazioni approvate dal Comitato Etico, sono state prese in esame le sperimentazioni iniziate.

Per ognuna di queste è stato prodotto un questionario, che affrontava i temi dell'autorship e dell'accesso ai risultati ottenuti nel corso dello studio, e che ha costituito in sostanza l'elemento principale sul quale l'indagine si è basata.

Il modulo, studiato per essere compilato in modo semplice e veloce al fine di incentivare la collaborazione degli intervistati, proponeva 6 domande alle quali rispondere sì oppure no barrando la casella corrispondente; i quesiti riguardavano la collaborazione alla stesura di eventuali articoli scientifici e la comparsa del nominativo dello sperimentatore nelle pubblicazioni, se prodotte. Il questionario richiedeva inoltre la citazione di eventuali pubblicazioni, che coinvolgessero o meno l'intervistato.

Infine veniva posta la domanda riguardante la possibilità di accedere al complesso dei dati ricavati dalla sperimentazione.

La consegna dei questionari, anticipata da una lettera di richiesta di collaborazione inviata via posta elettronica tramite la Farmacia, è avvenuta, previo accordo con gli interessati, secondo le modalità da questi preferite.

Nella maggioranza dei casi l'intervista è avvenuta direttamente presso le Unità Operative coinvolte, mentre in altri casi è stato richiesto l'invio tramite e-mail, con restituzione secondo la stessa modalità.

Fig. 1. Modello del questionario consegnato agli sperimentatori dell'Azienda Ospedaliera S. Antonio Abate

Varese,

Gent. Dott./Dott.ssa

Sperimentatore del trial dal titolo

N° di registro

L'Università degli Studi dell'Insubria (Dottorato di Ricerca in Medicina Clinica e Sperimentale e Medical Humanities) sta conducendo una ricerca riguardante le sperimentazioni condotte nell'ambito dell'A.O. "S. Antonio Abate" di Gallarate in relazione al periodo 2000-2012. L'indagine riguarderà in particolar modo l'utilizzo dei dati ottenuti dagli studi presi in considerazione.

La ringraziamo per aver accettato di rispondere al questionario.

Desideriamo sottoporLe alcune domande alle quali sarà possibile rispondere barrando la casella corrispondente.

1. Lo studio è concluso?
 Sì
 No
2. E' al corrente di eventuali pubblicazioni relative allo studio svolto (articoli, abstracts, comunicazioni a convegni, ecc.)?
 Sì
 No, non ne sono al corrente
 Non sono state prodotte pubblicazioni

Nel caso in cui Lei abbia risposto "No, non ne sono al corrente", oppure "Non sono state prodotte pubblicazioni", il questionario termina qui.

3. In caso di risposta affermativa, Le chiediamo di segnalarci i riferimenti del/dei lavoro/i prodotto/i.
4. Lei ha preso parte alla stesura di tale/i pubblicazione/i?
 Sì
 No
5. Il Suo nome compare tra quello degli Autori di tale/i pubblicazione/i?
 Sì
 No
6. Le è stato possibile accedere al complesso dei risultati ottenuti dallo studio?
 Sì
 No

Firma dello Sperimentatore

La ringraziamo per il tempo che ha dedicato alla compilazione del questionario e per la Sua disponibilità.

Per l'elaborazione dei dati ottenuti dall'analisi del prospetto di monitoraggio fornito dalla Farmacia dell'A.O. S. Antonio Abate secondo i seguenti criteri:

1. Il periodo 2000-2012

Il periodo di tempo preso in considerazione dallo studio è stato individuato al fine di poter ottenere dati recenti, ma nel contempo di poter analizzare annate complete.

Per il 2013 erano infatti disponibili solo i risultati relativi ai primi mesi dell'anno. Per di più tutti gli studi approvati in quell'anno, dal momento che risultavano non conclusi, avrebbero potuto influenzare i risultati in fase di elaborazione.

2. Sperimentazioni approvate dal Comitato Etico e sperimentazioni iniziate

Considerando il totale delle sperimentazioni presenti, sono state eliminate quelle che ricadevano al di fuori del periodo in studio (2000-2012) e quelle non approvate dal Comitato Etico.

Dal totale sono poi stati eliminati anche gli studi che non hanno avuto inizio per i seguenti motivi:

- Trials sconosciuti allo stesso sperimentatore che ne risulta responsabile (un solo caso), dei quali non era disponibile alcun dato aggiuntivo presso gli archivi informatici
- Mancato arruolamento

In riferimento ad alcuni studi recenti, il prospetto generale utilizzato come traccia annotava il mancato inizio della sperimentazione, e tuttavia non venivano riportati ulteriori dettagli in merito.

In queste situazioni dubbie è stato comunque deciso di produrre il questionario e di consegnarlo per conferma.

Dal momento che il monitoraggio completo risaliva al 2013, esisteva la possibilità che molte delle sperimentazioni più recenti fossero state intraprese nel frattempo e che la tabella non fosse ancora stata aggiornata.

Facendo questo si è cercato di ottenere un risultato che fosse il più preciso possibile su quanti studi fossero effettivamente iniziati.

In tutti i casi nei quali il prospetto indicava approvazione del Comitato Etico ma mancato inizio della sperimentazione, nel caso in cui lo sperimentatore non avesse risposto al questionario, è stato considerato come veritiero ciò che si comunicava nel monitoraggio; le sperimentazioni in questione venivano perciò considerate come non iniziate, non essendo possibile reperire informazioni che attestassero il contrario.

3. Sperimentatori e referenti

In alcuni casi non è stato possibile rintracciare lo sperimentatore principale. Questo si è verificato in due situazioni:

- Lo sperimentatore non operava più presso l'Azienda Ospedaliera, in particolar modo per quanto riguarda gli studi più datati
- Lo sperimentatore principale era un operatore esterno alla struttura non reperibile.

Per gli studi in questione si è reso quindi necessario cercare di individuare un referente che fosse eventualmente in grado di risalire ai dati utili per rispondere all'intervista.

Gli sperimentatori o i referenti sono stati contattati preliminarmente via e-mail, mediante una lettera personalizzata nella quale si illustrava lo studio in corso e si chiedeva la disponibilità a rispondere ai questionari proposti (uno per ogni sperimentazione condotta). Le comunicazioni, inviate seguendo il criterio delle Unità Operative di pertinenza degli sperimentatori, venivano inviate dalla scrivente alla Farmacia, che si occupava di inoltrarle ai diretti interessati, in modo che fosse loro chiara la provenienza e l'autorizzazione da parte dell'Azienda Ospedaliera a svolgere l'indagine.

4. I questionari

Si è scelto di basare l'indagine primariamente sulle risposte che gli sperimentatori o i referenti hanno fornito nei questionari (Figura 1), che sono

stati prodotti in numero pari alle sperimentazioni rilevate come effettivamente iniziate.

La maggior parte degli intervistati ha preferito rispondere di persona, presso la propria Unità Operativa, altri hanno invece richiesto l'invio dei questionari tramite posta elettronica, in formato Word, re-inviandoli compilati, altri ancora hanno risposto telefonicamente.

Articolati in sei domande, i moduli sono stati pensati per essere compilati in modo agevole e, per quanto possibile, veloce. Questo per favorire un'aderenza più ampia possibile allo studio, specialmente per gli sperimentatori che avevano all'attivo la conduzione di molti *trials*.

I quesiti posti mirano ad indagare gli aspetti principali della pubblicazione e dell'accesso ai dati.

La prima domanda poneva l'interrogativo circa la fine dello studio: questo, come più avanti verrà discusso, ha consentito una maggiore precisione rispetto al prospetto per gli studi conclusi più di recente. Lo scopo principale, comunque, era indagare la mancata conclusione dello studio come motivazione per la mancata pubblicazione.

Dal momento che la prima delle domande proposte nel questionario, principale strumento scelto per l'indagine, riguardava la conclusione o meno delle sperimentazioni in questione, il calcolo delle sperimentazioni concluse si è basato sulle risposte fornite ai moduli restituiti.

Da notare che, per gli studi terminati più di recente, l'unica verifica possibile della effettiva conclusione poteva provenire dai questionari, utili per aggiornare eventualmente i dati a disposizione.

Tuttavia, in un secondo momento, al fine di avere un risultato più preciso, il calcolo è stato ripetuto incrociando le risposte con i dati del prospetto.

La seconda domanda riguarda esplicitamente la produzione di eventuali pubblicazioni prodotte dalla sperimentazione presa in esame. Si è qui indagata la consapevolezza dello sperimentatore o del referente intervistato a riguardo, al fine di rilevare successivamente, con la ricerca effettuata tramite

internet (EudraCT, PubMed, Clinicaltrials.gov), una eventuale discrepanza tra l'informazione in possesso del referente e l'effettiva pubblicazione.

Nel caso in cui l'intervistato avesse risposto che non era a conoscenza di pubblicazioni o che non ne fossero state prodotte, non sarebbe stato più necessario proseguire con i quesiti successivi. In caso contrario, si poteva procedere.

Veniva quindi chiesto di inserire in uno spazio predisposto i riferimenti di eventuali lavori prodotti, in modo da poter verificare quanto precedentemente già individuato tramite le ricerche effettuate on-line.

Contemporaneamente alla preparazione dei questionari, infatti, è stata avviata una ricerca tramite la banca dati EudraCT, PubMed, Clinicaltrials.gov e, in alcuni casi, Google, circa eventuali pubblicazioni derivanti dalle sperimentazioni prese in considerazione nella ricerca, ossia tutte quelle approvate, indipendentemente dalla produzione dei questionari e dalle risposte degli interessati.

I risultati ottenuti sono poi stati confrontati con quanto affermato dagli intervistati, ai quali, in caso di adesione all'indagine, è stato richiesto di indicare i relativi riferimenti bibliografici.

Alcuni lavori, quali interventi o presentazioni a convegni, non erano disponibili sulle banche dati utilizzate, e non era possibile di conseguenza averne traccia, tuttavia sono state considerate veritiere le dichiarazioni fornite dagli sperimentatori ai quali i questionari sono stati consegnati.

Taluni intervistati hanno ritenuto di inserire delle note a margine della seconda domanda, oltre ad indicare "sì" riguardo alle eventuali pubblicazioni prodotte; le sperimentazioni dichiarate "in corso di pubblicazione" sono state inserite tra le pubblicate, mentre quelle per cui è stato riportato "elaborazione o raccolta dati in corso ai fini di pubblicazione" sono state annoverate tra le non pubblicate.

La quarta domanda indagava la partecipazione dello sperimentatore principale alla stesura di eventuali elaborati derivanti dallo studio clinico compiuto.

Successivamente, nella quinta domanda, si indagava la comparsa o meno del nominativo del responsabile della sperimentazione nell'elenco degli autori di eventuali pubblicazioni. Questa richiesta è stata importante per poter incrociare i dati ottenuti con quelli del quesito precedente, in modo da valutare, in base al contributo fornito alla stesura di un lavoro, la giusta assegnazione della paternità (*authorship*).

Infine veniva indagata la possibilità, per lo sperimentatore, di accedere al complesso dei dati derivati dalla sperimentazione. La risposta alla sesta domanda, se presa in modo isolato, dava una indicazione del fatto che, specialmente nel caso di studi profit, il complesso dei risultati ottenuti sarebbe stato nascosto anche allo sperimentatore. Conseguentemente, nel caso in cui si fosse reso autore di una pubblicazione, il lavoro si sarebbe verosimilmente basato su dati incompleti; questo sarebbe stato ancora più grave se il referente avesse apposto la propria firma su una pubblicazione fatta da altri.

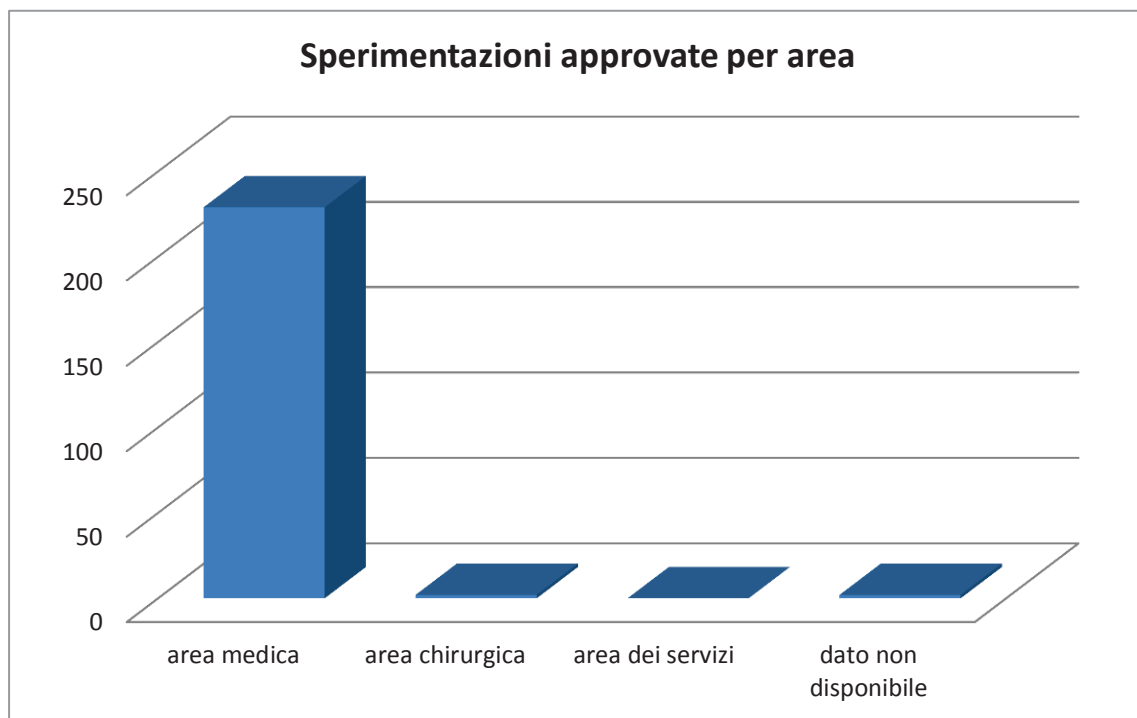
Al termine del questionario veniva formulato un ringraziamento ai partecipanti per il tempo dedicato a rispondere e per la disponibilità. Certamente non un "grazie" di circostanza, ma sentito, dato che gli intervistati sono stati chiamati a rispondere a domande su tematiche molto delicate, considerato che i questionari non erano anonimi!

anno	fase 1	fase 2	fase 3	fase 4	fase non specificata	studio osservazionale	dato non disponibile intervent./osservaz.
2000	0	0	2	0	5	3	4
2001	0	0	2	0	5	3	9
2002	0	0	5	0	3	1	5
2003	0	0	4	0	2	5	8
2004	0	0	5	0	2	10	4
2005	0	0	5	0	3	7	3
2006	0	2	7	0	1	5	2
2007	0	1	3	0	3	4	3
2008	0	0	6	0	1	5	3
2009	0	0	6	1	2	7	1
2010	0	0	3	1	3	14	4
2011	0	1	6	0	1	10	2
2012	0	0	1	0	2	11	6
	0	4	55	2	33		
	(0%)	(4,3%)	(58,5%)	(2,1%)	(35,1%)		
Totale	94					85	54

Nel periodo di tempo preso in considerazione dall'indagine, non risulta approvata nessuna sperimentazione di fase 1.

Gli studi interventistici approvati, rispetto ai 233 totali, sono in tutto 94 (40,3%), di poco superiori rispetto agli osservazionali, 85 (36,5%).

Nel caso di 54 studi (23,2%) non è invece possibile risalire alla tipologia di sperimentazione (interventistica oppure osservazionale), in quanto il dato non è presente negli archivi della Farmacia e non può essere estrapolato dal titolo dello studio.

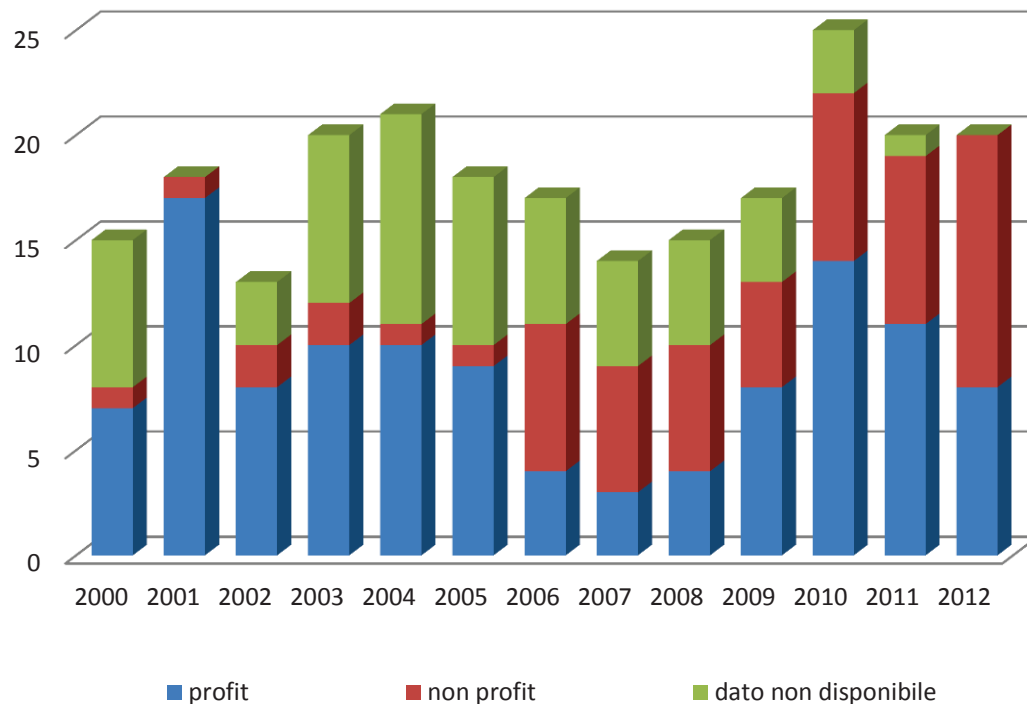


Le sperimentazioni approvate sono così suddivise:

area medica	229
area chirurgica	2
area dei servizi	0
dato non disponibile	2

Si osserva una netta predominanza delle sperimentazioni in area medica, che rappresentano il 98,3% delle approvate, mentre gli studi condotti in ambito chirurgico sono lo 0,85%. Nessuna sperimentazione nell'area dei servizi risulta essere stata approvata nel periodo considerato, ma in 2 casi il dato non era disponibile.

Sperimentazioni approvate per anno in base al promotore

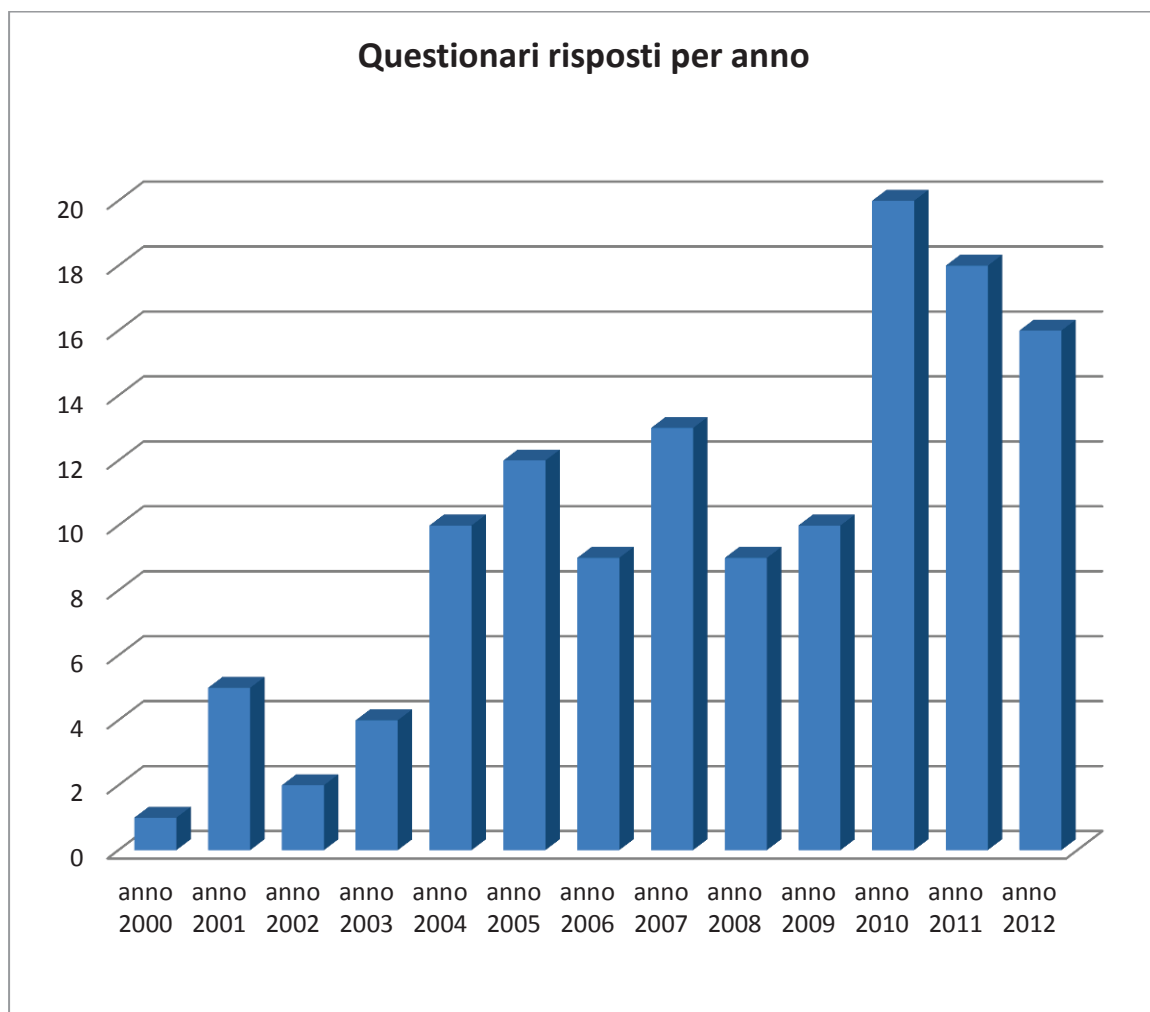


anno	profit	non profit	dato non disponibile	totale
2000	7	1	7	15
2001	17	1	0	18
2002	8	2	3	13
2003	10	2	8	20
2004	10	1	10	21
2005	9	1	8	19
2006	4	7	6	17
2007	3	6	5	14
2008	4	6	5	15
2009	8	5	4	17
2010	14	8	3	25
2011	11	8	1	19
2012	8	12	0	20
Totale	113 (48%)	60 (26%)	60 (26%)	233 (100%)

Le sperimentazioni approvate hanno visto il prevalere degli studi profit, che sono il 48% del totale, rispetto agli studi non profit, i quali rappresentano il 26%.

Nel restante 26% dei casi non è possibile stabilire la tipologia del trial in questione, in quanto non sono disponibili relativi dati tramite gli archivi.

I questionari



anno	questionari risposti
2000	1
2001	5
2002	2
2003	4
2004	10
2005	12
2006	9
2007	13
2008	9
2009	10
2010	20
2011	18
2012	16
	129

Sul totale delle sperimentazioni approvate (233), quelle iniziate, individuate in base ai criteri sopra illustrati, risultano essere 223, ossia il 95,7%, mentre le non iniziate sono 10 (4,3%).

Per ognuna di queste è stato prodotto un questionario. 129 di questi sono stati risposti, e corrispondono al 57,8% degli studi iniziati.

Gli sperimentatori principali ed i referenti contattati

La prima lettera nella quale si richiedeva la disponibilità a partecipare all'indagine è stata inviata per posta elettronica agli sperimentatori tramite l'U.O. di Farmacia dell'Azienda Ospedaliera di Gallarate.

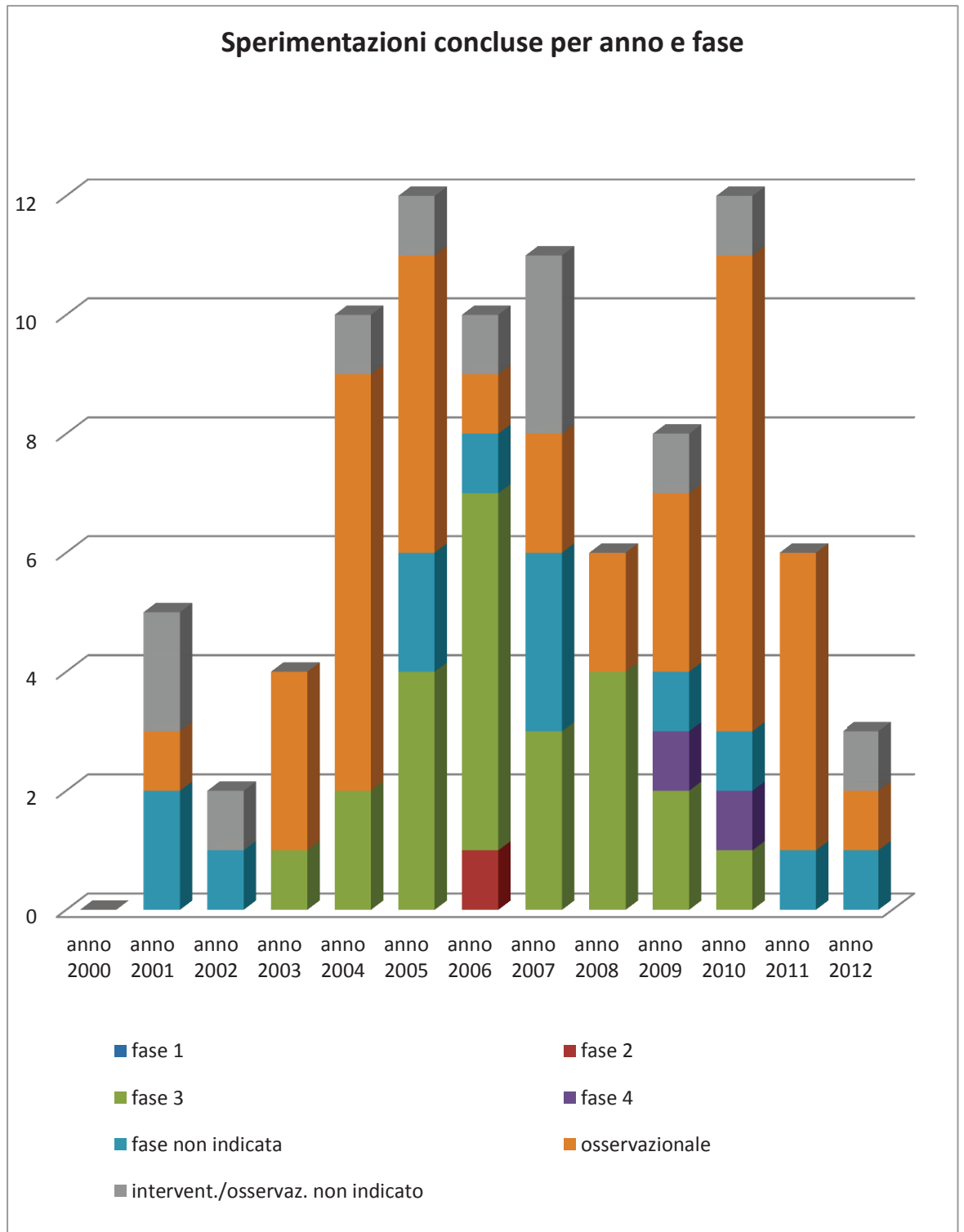
Nei casi in cui gli sperimentatori principali non fossero contattabili, principalmente per cessazione dell'attività lavorativa presso le strutture di appartenenza, il personale ha proposto i nominativi di referenti ai quali indirizzare la comunicazione e che, se in possesso dei relativi dati, avrebbero potuto comunque rispondere ai questionari.

Gli sperimentatori principali sono stati contattati in relazione a 145 trials, mentre per 89 il contatto non è stato possibile; per due studi, sebbene lo sperimentatore principale sia stato contattato, essendo assente al momento dell'intervista, ha delegato un referente a rispondere. I questionari risposti da sostituti ammontano a 21.

Si noterà che la somma degli sperimentatori contattati e di quelli non contattabili è di 234 e non di 233 (corrispondenti alle sperimentazioni approvate); il motivo è che, per uno studio, il professionista che ne risultava essere il responsabile, una volta contattato, ha dichiarato di non ricordare di avervi partecipato, e non gli è stato possibile risalire agli eventuali dati prodotti nemmeno dal proprio archivio personale.

Dal momento che non era disponibile alcun'altra informazione in relazione ad esso, si è deciso di escluderlo dal conteggio totale.

Le sperimentazioni concluse



anno	fase 1	fase 2	fase 3	fase 4	fase non indicata	osservazionale	Non specificato intervent./osservaz.	totale per anno
2000	0	0	0	0	0	0	0	0
2001	0	0	0	0	2	1	2	5
2002	0	0	0	0	1	0	1	2
2003	0	0	1	0	0	3	0	4
2004	0	0	2	0	0	7	1	10
2005	0	0	4	0	2	5	1	12
2006	0	1	6	0	1	1	1	10
2007	0	0	3	0	3	2	3	11
2008	0	0	4	0	0	2	0	6
2009	0	0	2	1	1	3	1	8
2010	0	0	1	1	1	8	1	12
2011	0	0	0	0	1	5	0	6
2012	0	0	0	0	1	1	1	3
	0	1	23	2	13	38	12	89

In base a quanto già discusso nella sezione “metodi”, per individuare il numero delle sperimentazioni concluse il conteggio si basa sui questionari risposti, che sono in totale 129.

Il totale degli studi che certamente si sono conclusi è 89, che corrisponde al 39,9% degli iniziati.

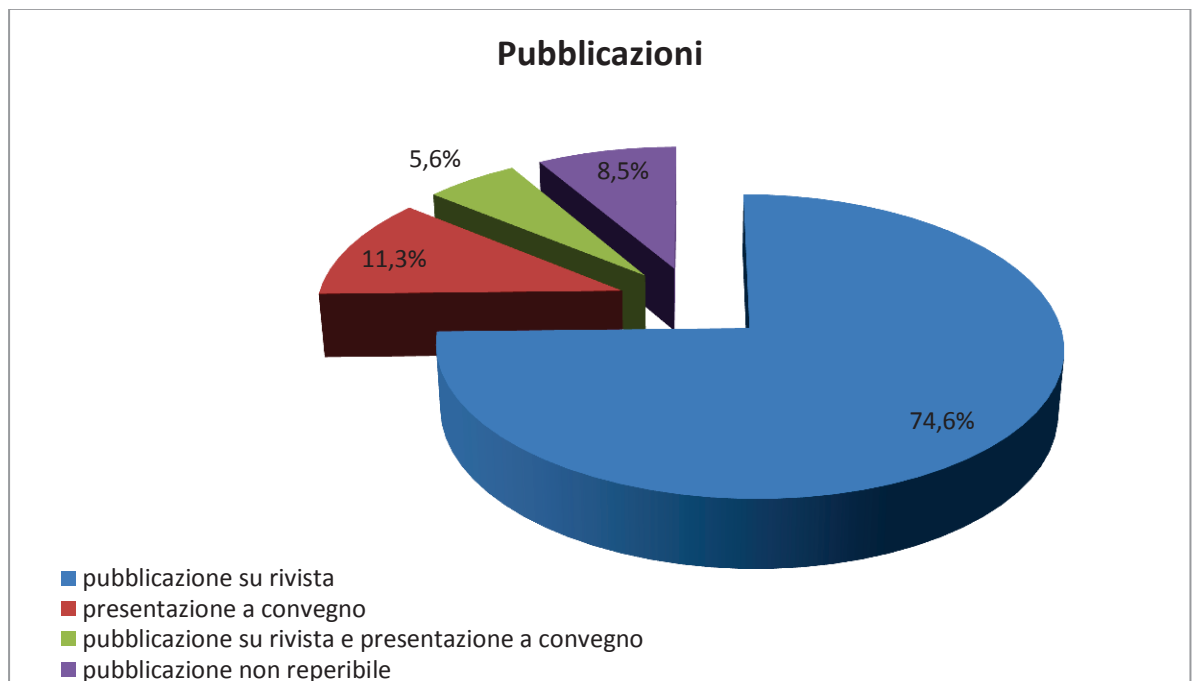
Questo dato appare in effetti poco preciso, in quanto è necessario tenere conto che molti dei questionari non hanno avuto una risposta da parte dei responsabili o dei referenti.

Per questo motivo si è comunque proceduto ad effettuare una stima delle sperimentazioni terminate incrociando le risposte ottenute ed i dati presenti nel prospetto. Il risultato, secondo questa modalità, è di 171 sperimentazioni concluse, il 76,7% delle iniziate.

Nei 3 casi in cui, da prospetto, lo sperimentatore ha sostenuto che lo studio non fosse concluso, ma il prospetto affermasse il contrario, si è considerato vero quanto affermato dagli intervistati nei questionari.

Le pubblicazioni prodotte

Gli studi pubblicati risultano essere 71, che corrispondono al 30,5% degli studi approvati ed al 31,8% degli studi iniziati.



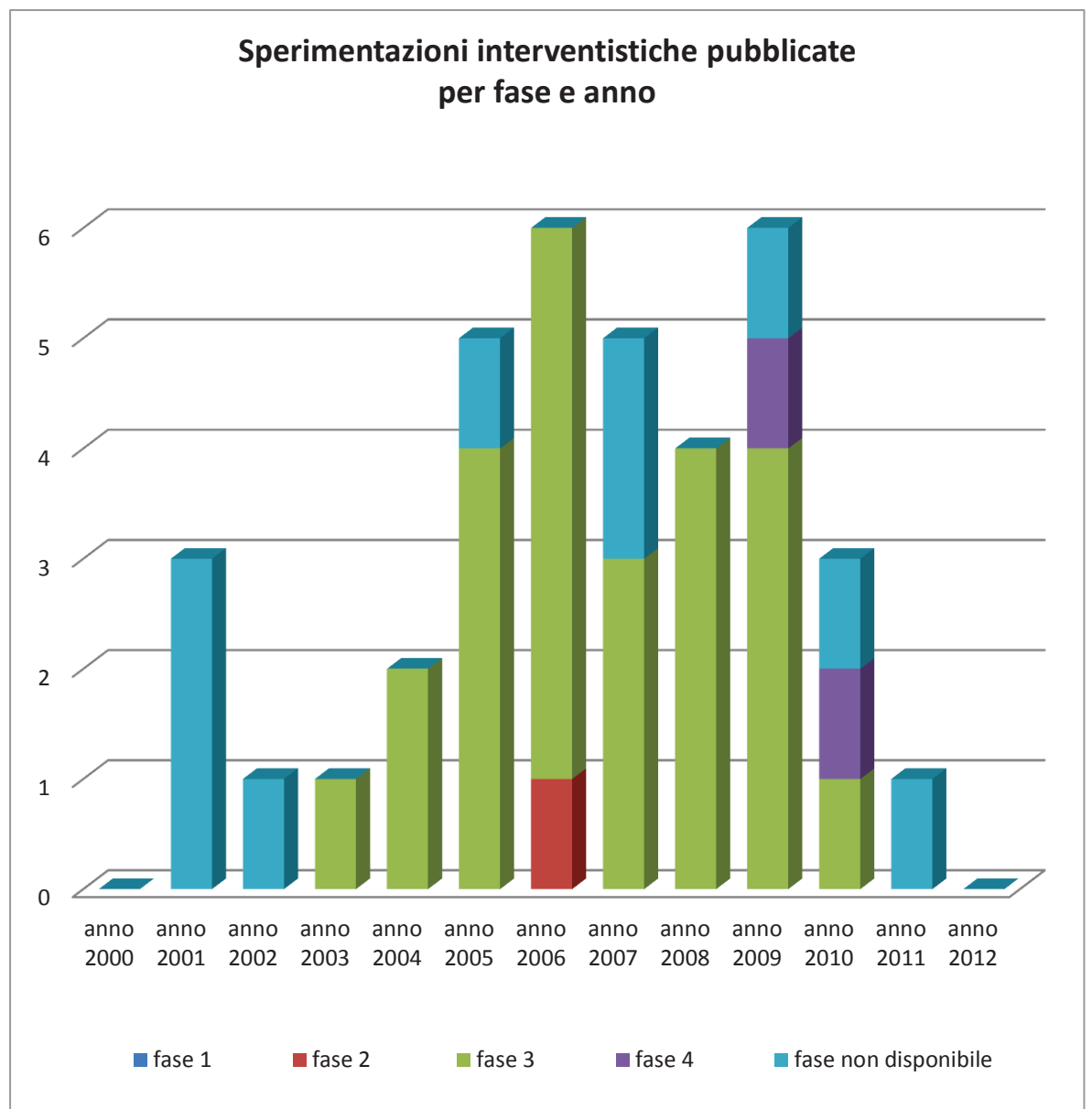
pubblicazione su rivista	presentazione a convegno	pubblicazione su rivista e presentazione a convegno	pubblicazione non reperibile	totale
53	8	4	6	71
(74,6%)	(11,3%)	(5,6%)	(8,5%)	(100%)

In questo caso, pur basandosi prevalentemente sulle risposte ai questionari l'indagine è stata estesa utilizzando, in una ricerca parallela, anche i database EudraCT, PubMed, ClinicalTrials.gov e occasionalmente Google, al fine di individuare il numero più ampio possibile di articoli pubblicati in relazione alle varie sperimentazioni prese in considerazione nell'indagine.

Si è rilevato che, nel caso di 2 studi, lo sperimentatore responsabile per il centro di Gallarate dichiarava di non essere a conoscenza di pubblicazioni, che risultavano essere state effettuate da altri autori, ma che comunque erano registrate nelle banche dati principali.

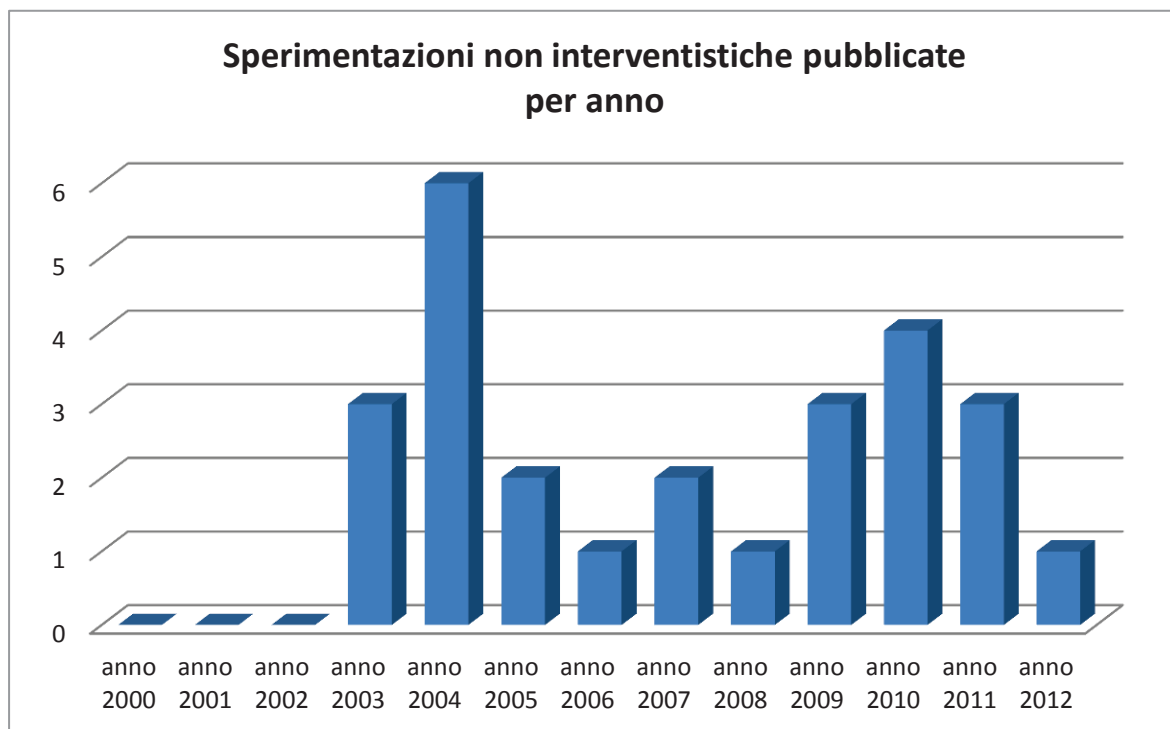
7 pubblicazioni sono poi state trovate grazie alle ricerche su internet perché i relativi questionari non sono stati risposti.

Le pubblicazioni sono state suddivise in base alla natura interventistica o osservazionale degli studi clinici indagati.



anno	fase 1	fase 2	fase 3	fase 4	fase non disponibile
2000	0	0	0	0	0
2001	0	0	0	0	3
2002	0	0	0	0	1
2003	0	0	1	0	0
2004	0	0	2	0	0
2005	0	0	4	0	1
2006	0	1	5	0	0
2007	0	0	3	0	2
2008	0	0	4	0	0
2009	0	0	4	1	1
2010	0	0	1	1	1
2011	0	0	0	0	1
2012	0	0	0	0	0
totale	0	1	24	2	10

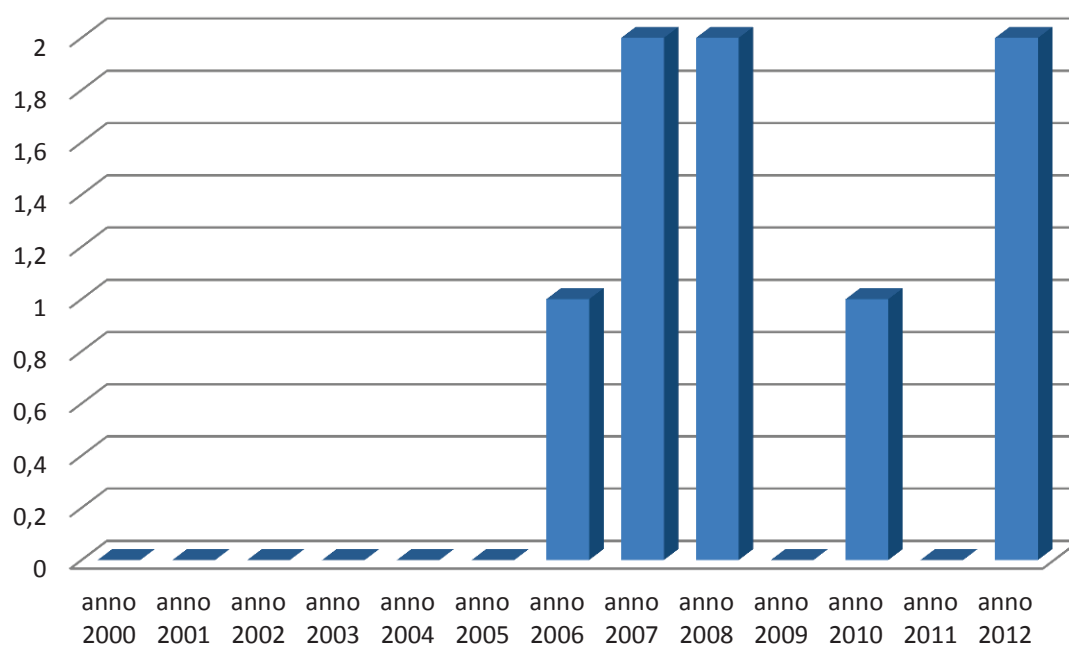
Su 94 studi interventistici approvati, ne risultano pubblicati 37 (39,4%), e nella soprastante tabella sono suddivisi secondo la fase della sperimentazione. Essi rappresentano il 16,59% delle sperimentazioni iniziate.



anno	sperimentazioni non interventistiche pubblicate
2000	0
2001	0
2002	0
2003	3
2004	6
2005	2
2006	1
2007	2
2008	1
2009	3
2010	4
2011	3
2012	1
totale	26

Sul totale di 85 sperimentazioni non interventistiche approvate, 26 sono state pubblicate, e costituiscono il 11,66% delle sperimentazioni iniziate.

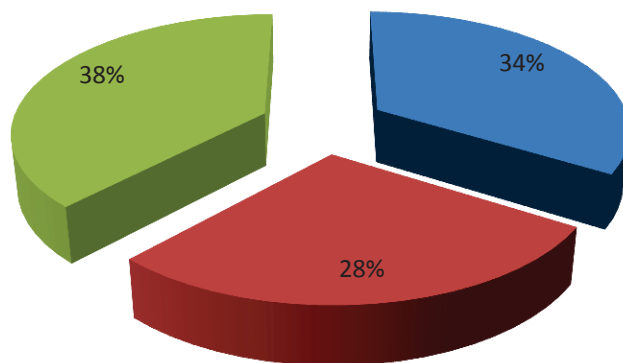
Sperimentazioni per cui non è disponibile la tipologia (interventistiche o non interventistiche) pubblicate



anno	sperimentazioni pubblicate
2000	0
2001	0
2002	0
2003	0
2004	0
2005	0
2006	1
2007	2
2008	2
2009	0
2010	1
2011	0
2012	2
totale	8

Su 54 sperimentazioni approvate, delle quali non era nota la tipologia, 8 sono state pubblicate; esse rappresentano il 3,59% delle sperimentazioni iniziate.

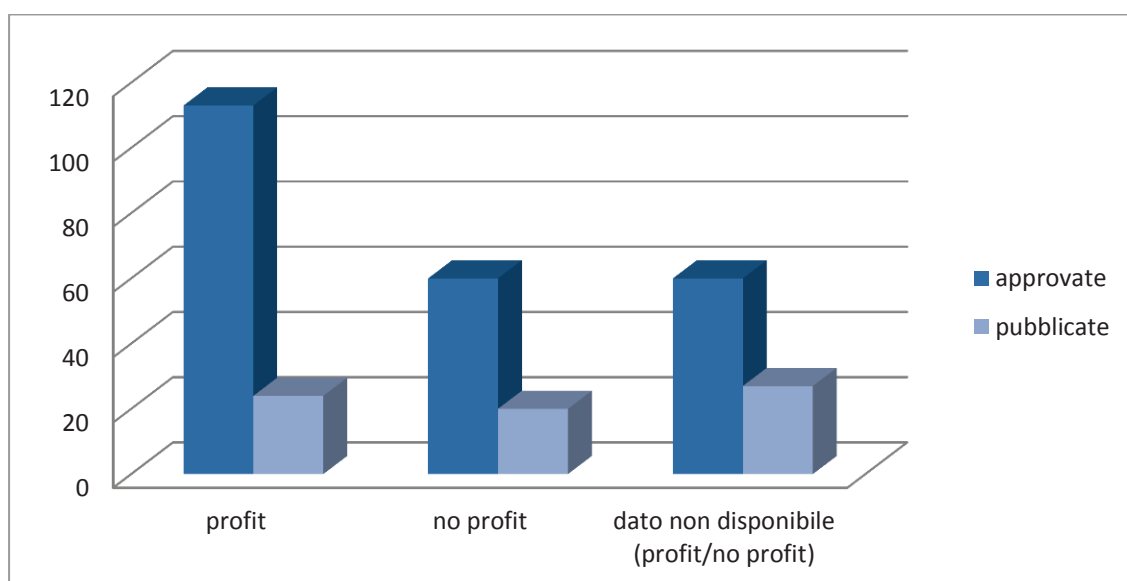
Sperimentazioni pubblicate in base al promotore



■ Profit ■ No profit ■ Dato non disponibile (profit/no profit)

Profit	24 (34%)
No profit	20 (28%)
Dato non disponibile (profit/no profit)	27 (38%)
Totale	71 (100%)

Sulle sperimentazioni approvate per promotore, le pubblicate sono così ripartite:



	approve	pubblicate
profit	113	24 (21,2% delle profit approve)
no profit	60	20 (33,3% delle no profit approve)
dato non disponibile (profit/no profit)	60	27 (45% delle approve con dato non disponibile)
	233	71

Lingua

La lingua predominante nella quale sono stati redatti gli articoli scientifici è l'inglese. Solo uno di questi è in lingua italiana.

Non sono state ritrovate pubblicazioni in altre lingue, né tra quelle segnalate nelle risposte ai questionari, né tra quelle individuate autonomamente nei database consultati.

Le riviste

Dopo avere individuato le riviste sulle quali sono stati pubblicati gli articoli relativi alle sperimentazioni indagate, è stata stilata una tabella che ne fornisce un elenco completo:

American Academy of Ophthalmology
American Heart Journal
Annals of Surgery
Bio Med Central Neurology
Blood
British Journal of Haematology
Circulation: Heart Failure
Clinical Therapeutics
Colorectal Disease
Digestion
European Journal of Gastroenterology and Hepatology
European Neurology
Giornale Italiano di Farmacia Clinica

Hepatology Research
International Journal of Clinical Practice
International Journal of Cardiology
International Journal of Stroke
JAMA
Journal of Cardiovascular Medicine
Journal of Clinal Oncology
Journal of Crohn's and Colitis
Journal of Hypertension
Journal of Neuroimmunology
Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry
Journal of the American College of Cardiology
Journal of the Neurological Sciences
Lancet
Multiple Sclerosis
Multiple Sclerosis Journal
Neurological Sciences
Neurology
PlosOne
Revista de Gastroenterologia del Peru
The European Journal of Heart Failure
The New England Journal of Medicine
Therapeutic Advances in Neurological Disorders

Si è deciso di verificare per ciascuna l'eventuale appartenenza alla "black list" stilata da <http://scholarlyoa.com/individual-journals/>, sito che riporta ed aggiorna periodicamente l'elenco di riviste da ritenersi discutibili, in quanto pubblicano, dietro la corresponsione di somme di denaro, anche articoli di dubbio valore scientifico. Al momento della consultazione, risalente al 31 gennaio 2016, nessuna di quelle registrate nel corso della ricerca risultava appartenere all'elenco in questione.

Partecipazione ed accesso ai dati

Per la rilevazione dei dati derivanti dalle risposte alle domande 4, 5 e 6 del questionario, ossia a quelle che facevano riferimento alla partecipazione alla stesura di eventuali articoli prodotti ed all'accesso ai dati, si sono presi in considerazione solo i questionari risposti, che fanno riferimento a 62 pubblicazioni.

Questo perché, come già sopra illustrato, alle 71 totali vanno sottratte le 7 ritrovate grazie alle ricerche in rete, che comunque non riportano la firma di chi risulta esserne responsabile, e le 2 delle quali gli intervistati hanno dichiarato, nei questionari, di non essere a conoscenza, e di conseguenza non è possibile che abbiano partecipato alla stesura.



Partecipazione e firma	24
Partecipazione e assenza firma	3
Non partecipazione e firma	3
Non partecipazione e assenza firma	32
Totale	62

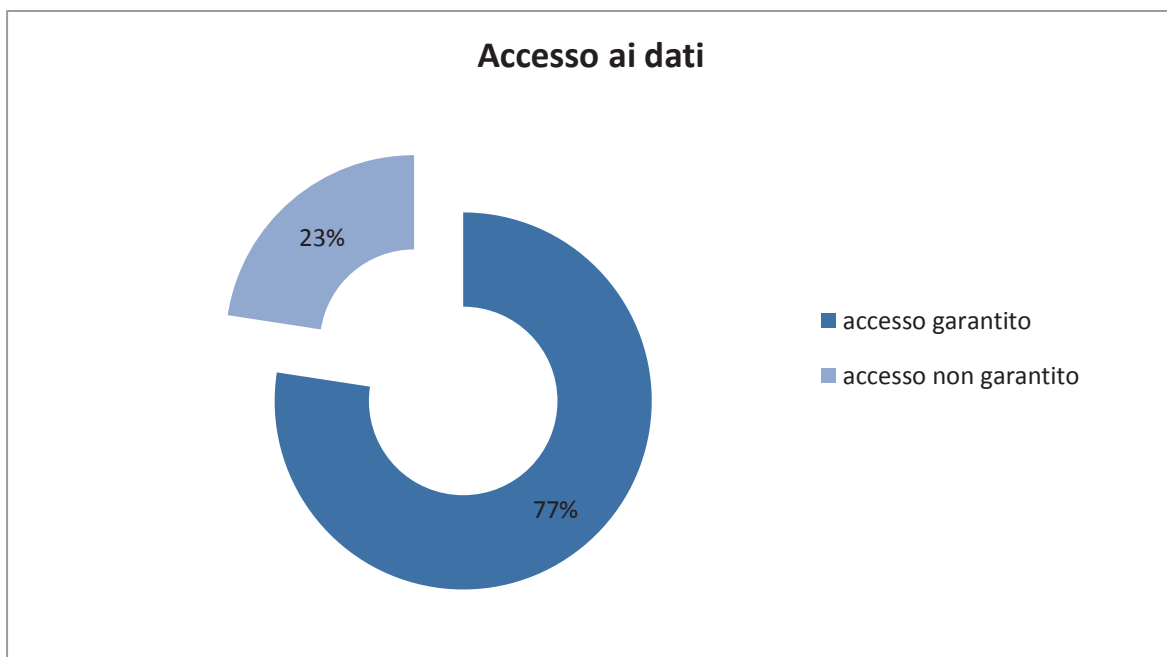
Nel 51% dei casi i responsabili delle sperimentazioni, ove non avessero partecipato alla stesura dei relativi articoli scientifici, non vi hanno apposto la propria firma. Nel corso dell'indagine è stato riferito verbalmente da alcuni sperimentatori che per un certo numero di studi clinici (non quantificato in quanto non pertinente all'indagine) sarebbe stato lo sponsor ad occuparsi direttamente della gestione delle pubblicazioni.

E' interessante notare che, sebbene in una piccola percentuale di casi, si è verificata la partecipazione in assenza di firma oppure l'eventualità opposta.

Pubblicate	Partecipazione stesura		Presenza nominativo		Accesso dati	
	sì	no	sì	no	sì	no
62	27	35	27	35	48	14

In tutti i casi in cui lo sperimentatore ha partecipato alla stesura della pubblicazione ed ha apposto la propria firma, ha anche avuto accesso ai dati, come anche in tutti i casi in cui c'è stata partecipazione e assenza di firma. Lo stesso risultato riguardo l'accesso ai dati si è avuto per la non partecipazione con firma.

Se il responsabile dello studio non ha partecipato e non ha firmato (32), in 14 casi non ha avuto accesso ai dati, in 18 sì.



accesso garantito	48
accesso non garantito	14
totale	62

Per l'individuazione delle sperimentazioni pubblicate per le quali è stato possibile ai responsabili accedere al complesso dei dati, sono stati utilizzati come strumento di indagine unicamente i questionari per i quali la risposta a questo quesito è stata data direttamente dai responsabili.

Dal soprastante grafico si evince che, relativamente alla maggior parte della sperimentazioni pubblicate (77%), l'accesso al complesso dei dati prodotti è stato garantito ai responsabili. La mancanza di questa possibilità si è registrata, secondo le dichiarazioni degli intervistati, nel 23% dei casi.

La letteratura

La letteratura internazionale ha proposto, negli anni recenti, alcuni lavori di ricerca simili a quello svolto presso l'Azienda Ospedaliera "S. Antonio Abate" di Gallarate, nessuno dei quali è però stato condotto in una struttura ospedaliera italiana.

Uno di questi² rende conto delle pubblicazioni prodotte tra il 1988 e il 1998 a partire dai trials clinici condotti presso l’Ospedale Universitario di Berna, in Svizzera. Consiste, a differenza della procedura utilizzata nel presente testo, in una ricerca effettuata preliminarmente su database elettronici delle pubblicazioni correlate agli studi individuati. Solo in un secondo tempo i responsabili sono stati contattati per verifica tramite un questionario.

Un articolo pubblicato da Lancet³ descrive il lavoro di un Comitato Etico e le pubblicazioni prodotte. Più simile al lavoro descritto in questa Tesi, esso prende in considerazione solo l’anno 1997; condotto secondo modalità simili al primo lavoro, dopo la consultazione dei database vengono proposti i questionari agli sperimentatori interessati. A differenza dell’indagine condotta presso l’Azienda Ospedaliera S. Antonio Abate, in questa gli Autori contattano anche i promotori, industriali o istituzionali.

Nel lavoro di Tesi sopra esposto la ricerca sulle principali banche dati procede di pari passo.

Un’indagine più recente⁴, condotta secondo le stesse modalità, risale al biennio 2000-2002. Essa prende in considerazione le sperimentazioni approvate nel periodo dal Comitato Etico dell’Università di Friburgo, in Germania.

Un terzo studio⁵, condotto in Francia, si svolge in modo differente rispetto ai precedenti e rispetto al lavoro da me condotto. Innanzitutto prende in esame un solo anno, il 1994, come nello studio di Lancet sopra citato, ma in questo caso considera i protocolli approvati da diversi Comitati Etici e li confronta tra loro, verificando il numero ed il tipo di pubblicazioni.

² E.Von Elm et al., Publication and non-publication of clinical trials: longitudinal study of applications submitted to a research ethics committee. *Swiss Medical Weekly*, 2008;138(13–14): 197–203.

³ J.Pich et al., Role of a research ethics committee in follow-up and publication of results. *The Lancet*, Vol 361. March 22, 2003

⁴ A.Blumle et al., Fate of Clinical Research Studies after Ethical Approval -Follow-Up of Study Protocols until Publication. *PLOS One* February 2014, Volume 9, Issue 2.

⁵ E.Decullier, V.Lhéritier, F.Chapuis, Fate of biomedical research protocols and publication bias in France: retrospective cohort study. *BMJ*, doi:10.1136/bmj.38488.385995.8F

Questa prima sezione del presente lavoro, che analizza i dati raccolti nell'ambito di una realtà locale, vuole essere il punto di partenza per una discussione più generale sulle principali problematiche etiche legate alla pubblicazione dei risultati sperimentali ed all'accesso ai dati da parte degli sperimentatori.

Il dibattito etico sulla pubblicazione dei dati

La sperimentazione⁶ è l'unico mezzo del quale la scienza medica può avvalersi al fine di individuare soluzioni terapeutiche sempre più efficaci e di qualità, nella salvaguardia dell'integrità del paziente. Suo scopo fondamentale è accrescere le conoscenze e metterle a disposizione delle figure professionali coinvolte nel processo di cura e, di conseguenza, di portare a chi ne usufruirà i maggiori benefici possibili in termini di prevenzione, diagnosi e terapia.

Essa deve essere condotta seguendo i criteri rigorosi rappresentati dai documenti fondamentali dell'etica della ricerca, dalle Linee Guida di Buona Pratica Clinica e dalle normative vigenti al fine di tutelare chi vi si sottopone; è un dovere etico e risponde al principio di solidarietà.

I risultati raccolti, infatti, pur non avendo utilità immediata per i partecipanti, devono essere resi disponibili per un futuro utilizzo nella pratica clinica, ed andare conseguentemente a vantaggio di altre persone.

La diffusione dei dati rappresenta il momento nel quale i professionisti coinvolti nella ricerca condividono con i pari e con la società i risultati ottenuti, i quali, di conseguenza, possono essere utilizzati nella pratica clinica.

I documenti fondamentali dell'etica della ricerca, in formula più o meno esplicita, trattano questa tematica, sulla quale il dibattito si mantiene acceso.

⁶ D.M. 15-07-1997. Recepimento delle linee guida dell'Unione europea di buona pratica clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali. Pubblicato nella Gazz. Uff. 18 agosto 1997, n. 191, S.O. Allegato I, par. 1.12.

Ogni sperimentazione su soggetti umani intesa ad identificare o verificare gli effetti clinici, farmacologici e/o altri effetti farmacodinamici di un prodotto/i in sperimentazione; e/o identificare ogni reazione avversa ad un prodotto/i in sperimentazione; e/o studiare l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo ed l'eliminazione di un prodotto/i in sperimentazione con l'obiettivo di valutarne sicurezza e/o efficacia. I termini sperimentazione clinica», e «studio clinico», sono sinonimi.

Il Codice di Norimberga (1946) colloca la trattazione al secondo punto, nel quale si stabilisce che *“l’esperimento dovrà essere tale da fornire risultati utili al bene della società”*; affinché questo possa avvenire, è sottinteso che gli esiti degli studi debbano essere resi pubblici.

La Dichiarazione di Helsinki (1964)⁷ approfondisce questo concetto, fornendo in aggiunta alcune indicazioni che ne specificano le modalità di attuazione; essa sottolinea che mettere a disposizione tutti i dati sperimentali, pur nel caso in cui essi siano negativi o inconcludenti, è un dovere etico per tutte le figure coinvolte nella sperimentazione, in quanto questi risultati possono comunque fornire un aiuto o un indirizzo nel processo decisionale del medico.

Altri documenti, in gran parte costituiti dalle normative vigenti a livello nazionale ed europeo, si prefiggono lo scopo di regolamentare la pubblicazione dei dati sperimentali, in modo da garantire la tutela di tutte le realtà che entrano in gioco nel processo, e nello stesso tempo la trasparenza.

Alcuni aspetti di questa tematica non sono stati ancora adeguatamente trattati, o sono stati affrontati in modo frammentario nonostante gli sforzi compiuti, anche con regolamenti molto recenti.

1. Quali dati pubblicare?

La sperimentazione clinica ha l’obiettivo fondamentale di ricercare soluzioni terapeutiche nuove ed efficaci, ma che siano al contempo sicure per i pazienti.

La diffusione dei dati è solo l’ultima delle tappe attraverso le quali l’iter degli studi clinici procede, tuttavia rappresenta il momento principale per il progresso della scienza medica; la pubblicazione dei risultati è una forma di condivisione, che consente di metterli a disposizione di tutte le figure coinvolte nel processo di cura.

⁷ In questo testo si fa riferimento alla revisione dell’ottobre 2103, effettuata in occasione della 64° Assemblea Generale della W.M.A., che ha avuto luogo a Fortaleza.

1.1 L'etica della sperimentazione

Il Codice di Norimberga

Il documento capostipite per la regolamentazione della sperimentazione, stilato nel 1946 al termine dell'omonimo processo, fa seguito alla sentenza emessa nell'ambito del filone di indagine che ha portato all'avvio del "Processo ai dottori". La vicenda porta definitivamente agli occhi dell'opinione pubblica e della comunità scientifica internazionale gli esperimenti, sanzionati poi come crimini di guerra⁸, che hanno rappresentato la degenerazione della professione medica, asservita all'ideologia nazista.

Il Codice di Norimberga indica i principi fondamentali cui la ricerca deve sottostare per potersi definire eticamente condotta e, seppure in modo indiretto, si occupa della questione di quali dati meritino di essere pubblicati. Al secondo punto, infatti, afferma che *"l'esperimento dovrà essere tale da fornire risultati utili al bene della società"*. Implicitamente questo enunciato pare affermare l'importanza, per il bene dell'umanità, di mettere a disposizione le nuove acquisizioni derivanti dagli studi clinici.

Questo enunciato fa certamente riferimento alle sperimentazioni, condotte nel totale disprezzo dell'uomo, nei campi di sterminio, in seguito alle quali molti prigionieri, costretti alla partecipazione, subiscono danni permanenti oppure vengono uccisi.

I dati ricavati, comunque, vengono meticolosamente registrati⁹ e resi conseguentemente disponibili grazie a pubblicazioni dell'epoca; ad essi si fa riferimento per lungo tempo, tanto che vengono citati in altri lavori relativamente più recenti¹⁰.

Da qui il dibattito, particolarmente acceso negli anni '80 del secolo scorso, sulla possibilità di utilizzare i risultati ottenuti da sperimentazioni che, oltre ad essere giudicate pseudo-scientifiche, in quanto condotte poco rigorosamente

⁸ Art.II del Control Council Law n.10: definisce "crimine di guerra" la conduzione di esperimenti medici senza il consenso del paziente.

⁹ S.G.Post, The echo of Nuremberg: Nazi data and ethics. Journal of Medical Ethics, 1991,17, 42-44.

¹⁰ R.L.Berger, Ethics in scientific communication. Journal of Medical Ethics, 1994; 20: 207-211.

dal punto di vista metodologico e volte al raggiungimento di scopi di dubbio valore scientifico, vengono ritenute profondamente scorrette soprattutto dal punto di vista etico, in quanto condotte in palese violazione dei principi di beneficenza, non maleficenza ed autonomia.

La comunità scientifica si è quindi orientata verso il rifiuto di diffondere ulteriormente tali dati.

Questo criterio di giudizio dovrebbe però valere anche nel caso in cui uno studio, anche se condotto secondo prassi non eticamente valide (si pensi in particolare al requisito irrinunciabile del consenso informato), potrebbe generare conoscenze utili alla terapia di gravi patologie?

Si pensi, ad esempio, alla sperimentazione condotta nel 1996 su pazienti pediatrici affetti da meningite meningococcica, in presenza di gravi mancanze sia dal punto di vista metodologico che etico¹¹.

Trovan è il nome commerciale di un farmaco antibiotico ad ampio spettro contenente come principio attivo trovafloxacin.

La casa farmaceutica Pfizer intraprende una sperimentazione di Trovan presso lo stato di Kano, in Nigeria, durante una grave epidemia di meningite.

Viene condotto uno studio che coinvolge 200 bambini, a metà dei quali viene somministrato il nuovo farmaco. L'altra metà dei pazienti assume invece ceftriaxone, antibiotico cefalosporinico considerato il gold-standard per la terapia della meningite meningococcica.

Cinque dei bambini ai quali è stato somministrato Trovan muoiono, insieme a sei di quelli a cui è stato somministrato ceftriaxone.

Il Washington Post inizia a condurre un'indagine nel 2000, al termine della quale si apre il "caso Trovan": il giornale sostiene che almeno nel caso di un paziente sottoposto alla nuova terapia, nonostante l'infezione stesse peggiorando, la somministrazione del Trovan non sarebbe stata sospesa sostituendola con il farmaco tradizionale.

¹¹ E.R.Ezeome, C.Simon, Ethical problems in conducting research in acute epidemics: the Pfizer meningitis study in Nigeria as an illustration. *Developing World Bioethics* Vol.10 Number 1 2010 pp. 1-10.

Per di più si asserisce che i famigliari dei minori non sarebbero stati messi al corrente che i loro figli stessero prendendo parte ad una sperimentazione, né che la somministrazione di trovafloxacină presenta il rischio di danno a livello delle cartilagini articolari, come dimostrato da sperimentazioni su animali. La Pfizer non avrebbe nemmeno ottenuto una approvazione ufficiale per testare il nuovo principio attivo in ambito pediatrico¹².

Il processo originato da questo caso, molti aspetti del quale ancora non sono pienamente chiari, porta a conoscenza dell'opinione pubblica una sperimentazione clinica profondamente scorretta e non rispettosa di principi etici che dovrebbero essere salvaguardati, trattandosi in particolare di soggetti vulnerabili e disagiati.

Nel giugno 1999, la FDA pubblica un avviso rivolto agli operatori sanitari riguardo al rischio di epatotossicit  associata all'uso di Trovan (trovafloxacină, orale) e Trovan-IV (la corrispondente formulazione endovenosa). I medici vengono inoltre avvertiti che la trovafloxacină pu  essere somministrata solo a pazienti con patologie gravi (polmonite nosocomiale, polmonite acquisita in comunit , complicanze di infezioni addominali, anche post-chirurgiche, infezioni pelviche e ginecologiche, infezioni cutanee), in determinate situazioni (ospedali o strutture di degenza a lungo termine) o nel caso in cui il medico ritenga che i benefici potenziali della terapia con questo farmaco siano superiori al rischio che il soggetto corre assumendolo.

L'Unione Europea vieta l'uso del Trovan nel 1999.

In questo caso particolare, anche se questa informazione non viene mai rivelato, i dati di tossicit  epatica ricavati dallo studio di Kano potrebbero aver contribuito, insieme agli altri, ottenuti in seguito¹³, a determinare le restrizioni

¹² Jacqui Wise, Pfizer accused of testing new drug without ethical approval. BMJ Volume 322, 27 January 2001

¹³ <http://www.washingtonpost.com/wp-dyn/content/article/2008/10/01/AR2008100101376.html?sid=ST2008100101390>. Consultato il 14/02/2016.

di utilizzo della trovafloxacin. In Europa, infatti, attualmente il farmaco non è in commercio, essendo stato ritirato¹⁴.

A queste condizioni, è necessario chiedersi se in seguito alla gravissima violazione dei principi etici¹⁵ e delle regole scientifiche potrebbe comunque essere giustificato l'utilizzo dei risultati ottenuti.

Da un lato si profila la cattiva condotta degli sperimentatori, non rispettosa dei principi di beneficenza e non maleficenza nei confronti dei pazienti, esposti ad un rischio non valutabile del quale, comunque, pare che i legali rappresentanti non fossero informati (la Pfizer sostiene invece di aver ottenuto il consenso in forma orale); viene violato inoltre il principio di giustizia, in quanto, vivendo in un Paese in via di sviluppo, i pazienti sottoposti allo studio su Trovan non avrebbero, verosimilmente, beneficiare una volta che il farmaco fosse eventualmente commercializzato.

D'altro canto l'impiego dei dati potrebbe essere ritenuto accettabile, appellandosi al principio di beneficenza, intesa come promozione del bene di molti altri individui, che verrebbero così messi al riparo da possibili effetti avversi.

La Dichiarazione di Helsinki

Insieme al Codice di Norimberga, la Dichiarazione di Helsinki è considerata il documento che sta alla base dell'etica della ricerca umana.

Viene redatta ad opera della World Medical Association (WMA)¹⁶ nel corso della diciottesima Assemblea Generale WMA nel 1964 come "dichiarazione di

¹⁴

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000160/human_med_001110.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Consultato il 14/02/2016.

¹⁵ Si veda Convenzione per la protezione dei diritti dell'uomo e la dignità dell'essere umano riguardo alle applicazioni della biologia e della medicina, art. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 16, 17.

¹⁶ World Medical Association (WMA): organizzazione internazionale fondata il 17 settembre 1947, con il primo incontro, nell'Assemblea Generale di Parigi, di medici provenienti da 27 Paesi. L'organizzazione è stata creata per assicurare l'indipendenza dei medici, e per lavorare ai più alti livelli possibili per quanto riguarda gli standard etici e terapeutici, oltre ad essere impegnata contro gli abusi medici, specialmente quelli condotti nell'ambito della sperimentazione umana. La WMA è una Confederazione indipendente di libere associazioni

principi etici per la ricerca medica che coinvolge soggetti umani”¹⁷, allo scopo di fornire una prima linea guida per la conduzione delle sperimentazioni sull’uomo.

Pur non godendo di valore a livello legale, rappresenta il punto di partenza dal quale si sviluppano in seguito gran parte delle successive normative a livello internazionale. Articolata in 35 punti fondamentali, viene sottoposta a diverse revisioni nel corso degli anni.¹⁸

Tra gli elementi innovativi, quali l’introduzione del protocollo di ricerca e del Comitato Etico, l’ammissione dei soggetti vulnerabili, e la protezione della privacy dei partecipanti, ne vengono portati altri, che assumono particolare importanza in questa trattazione.

Il primo è l’istituzione di banche dati che registrano le sperimentazioni precedentemente al reclutamento¹⁹ dei soggetti per gli studi; inoltre viene inserito l’obbligo, per gli sperimentatori, di rendere pubblici tutti i dati della ricerca. Si afferma così che i ricercatori, gli autori, i redattori e gli editori sono sottoposti ad obblighi di natura etica riguardo la pubblicazione e la diffusione dei risultati della ricerca.

I ricercatori hanno il dovere di rendere pubblicamente disponibili i risultati delle proprie ricerche su soggetti umani e sono responsabili della completezza e dell’accuratezza dei propri resoconti. Tutti i soggetti coinvolti nel processo

professionali. Viene finanziata grazie ai contributi annuali dei suoi membri, ad oggi rappresentati da 95 associazioni mediche nazionali.

¹⁷ Dichiarazione di Helsinki, Introduzione, Art.1 (revisione 2013)

¹⁸ Le revisioni sono:

- 29th WMA General Assembly, Tokyo, Japan, October 1975
- 35th WMA General Assembly, Venice, Italy, October 1983
- 41th WMA General Assembly, Hong Kong, September 1989
- 48th WMA General Assembly, Somerset West, Republic of South Africa, October 1996
- 52nd WMA General Assembly, Edimburgh, Scotland, October 2000
- 53rd WMA General Assembly, Washington DC, USA, October 2002 (note of clarification added)
- 55th WMA General Assembly, Tokyo, Japan, October 2004 (note of clarification added)
- 59th WMA General Assembly, Seoul, Republic of Korea, October 2008
- 64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brasil, October 2013

¹⁹ Dichiarazione di Helsinki, 35.

della sperimentazione dovrebbero aderire a linee guida comunemente accettate su come relazionare in modo eticamente corretto.

I risultati negativi e quelli inconcludenti, al pari di quelli positivi, devono essere pubblicati o comunque resi pubblicamente disponibili. La provenienza dei fondi, le affiliazioni istituzionali ed i conflitti di interessi devono essere dichiarati nella pubblicazione. I rapporti di ricerca non conformi a questa dichiarazione non dovrebbero essere accettati per la pubblicazione²⁰.

I documenti sui quali si fonda l'etica della sperimentazione sono concordi nel sostenere la fondamentale importanza di diffondere tutti i dati che possono essere ricavati da uno studio sperimentale. La pubblicazione di dati negativi o inconcludenti, infatti, può dare certamente un contributo almeno pari a quello della pubblicazione dei dati positivi alla pratica clinica, ma anche alla ricerca stessa, evitando ad esempio la ripetizione di studi già condotti oppure evitando di sottoporre eventuali partecipanti ai rischi legati a trials già condotti senza successo, ad esempio a causa dell'insorgenza di eventi avversi.

Un aspetto molto importante, con il quale il proposito di una diffusione libera da vincoli sembra scontrarsi, è quello degli interessi commerciali delle case farmaceutiche, da parte delle quali la maggior parte delle sperimentazioni è finanziata²¹.

In quanto industrie, infatti, questi soggetti investono capitali ingenti negli studi clinici, al fine dello sviluppo di farmaci da mettere in commercio, per poi poter sovvenzionare altre ricerche.

L'esistenza e l'attività di tali realtà è quindi profondamente legata al ritorno economico garantito dai nuovi medicinali prodotti, ed il giro d'affari sotteso può essere vasto.

Non è possibile, di conseguenza, evitare di tenere conto anche di questo fattore nella discussione sull'integrità nella ricerca e soprattutto nella pubblicazione dei dati, che è oggetto specifico di questa trattazione.

²⁰ Dichiarazione di Helsinki, 36. Traduzione.

²¹ AIFA, La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia, 14° rapporto nazionale 2015.

1.2 Le norme giuridiche

Linee guida di Buona Pratica Clinica

Le linee guida di Buona pratica Clinica (CPMP/ICH/135/95) rappresentano uno standard internazionale di etica e di qualità scientifica per la progettazione e la conduzione degli studi clinici su soggetti umani, e comprendono indicazioni anche su registrazione e criteri di pubblicazione dei risultati²².

L'armonizzazione dei requisiti richiesti per la buona conduzione di una sperimentazione clinica, sia dal punto di vista metodologico e scientifico che etico incomincia ad essere progettata nell'ambito della Comunità Europea a partire dagli anni '80, ma è nel 1989, nel corso della Conferenza, promossa dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, delle Autorità Regolatorie per i Farmaci (ICDRA), che inizia una pianificazione vera e propria delle iniziative da prendere per riuscire a generare un regolamento unico e valido per l'Europa, per il Giappone e per gli Stati Uniti d'America. In questo clima nasce l'International Conference on Harmonization nell'aprile del 1990 a Bruxelles.

L'incontro tra i rappresentanti delle Agenzie Regolatorie e le associazioni delle industrie farmaceutiche di Europa, Stati Uniti e Giappone verte sulla discussione di alcuni temi, quali la qualità, l'efficacia e la sicurezza come base per predisporre un regolamento comune al fine dell'autorizzazione di nuovi prodotti medicinali. Il dibattito porta alla redazione di linee guida che garantiscono il reciproco riconoscimento da parte delle Autorità Regolatorie dei Paesi promotori.

Le Linee Guida di Buona Pratica Clinica, che traggono origine dalla Dichiarazione di Helsinki, sono state recepite, e conseguentemente hanno valore giuridico in Italia, con il D.M. 15 luglio 1997 ("Recepimento delle linee guida dell'Unione Europea di Buona Pratica Clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali").

²² D.M. 15 luglio 1997, art. 6.15

Il regolamento prende in considerazione le diverse realtà coinvolte nel processo di sperimentazione (Comitato Etico indipendente²³, Autorità Regolatorie, sperimentatore²⁴, soggetto partecipante allo studio, sponsor²⁵).

Alla pubblicazione dei dati sperimentali viene dedicato il punto 6.15, piuttosto sintetico, nel quale si indica che la trattazione di questo aspetto deve essere affrontata nel protocollo di ricerca oppure in un accordo separato, quale potrebbe essere il contratto di sperimentazione. Non vengono date altre direttive in merito, presumibilmente perchè le normative dei diversi Paesi dei quali le Linee Guida mirano ad armonizzare la condotta in ambito sperimentale, forniscono prescrizioni differenti riguardo la proprietà dei dati, tuttavia si ribadiscono due principi:

- a. Confidenzialità (allegato I, art. 1.16): *“evitare la divulgazione, se non a persone autorizzate, di informazioni di proprietà dello sponsor o riguardanti l'identità del soggetto”*.
- b. Riservatezza delle informazioni di proprietà dello sponsor (allegato I, art. 1.21): *“Accesso Diretto. Autorizzazione ad esaminare, analizzare, verificare e riprodurre qualsiasi registrazione e relazione rilevanti per la valutazione di uno studio clinico. Coloro (per esempio autorità regolatorie nazionali ed estere, responsabili del monitoraggio e della verifica) che hanno accesso diretto a tale documentazione devono prendere ogni ragionevole precauzione per mantenere riservata l'identità dei soggetti e le informazioni di proprietà dello sponsor, nel rispetto delle disposizioni normative applicabili”*.

²³ D.M. 15 luglio 1997, art. 1.27

²⁴ D.M. 15 luglio 1997, art. 1.34. Sperimentatore: una persona responsabile della conduzione dello studio clinico presso un centro di sperimentazione. Se uno studio viene condotto da un gruppo di persone in un centro di sperimentazione, lo Sperimentatore è il responsabile del gruppo e può essere chiamato Sperimentatore principale.

²⁵ D.M. 15 luglio 1997, art. 1.53 Sponsor: un individuo, una società, un'istituzione, oppure un'organizzazione che, sotto propria responsabilità, dà inizio, gestisce, e/o finanzia uno studio clinico.

Direttiva 2001/20/CE e D.Lgs. 211/03

La Direttiva 2001/20/CE sulla Buona Pratica Clinica²⁶ viene adottata nell'aprile del 2001, e viene recepita in Italia come Decreto Legislativo 24 giugno 2003, n.211.

L'intento dell'Unione Europea è, con questa Direttiva, di conformare le procedure relative alla sperimentazione clinica sull'uomo nei diversi Stati Membri.

Nella lettura del seguente articolo, riguardante la diffusione dei dati si nota che, anche per questa normativa, come per la precedente, i redattori si ispirano ai principi enunciati nella Dichiarazione di Helsinki. L'art.10, comma 3, indica infatti: *“Con decreto del Ministro della salute vengono stabiliti gli elementi inerenti i risultati delle sperimentazioni cliniche, incluse quelle anticipatamente concluse, da comunicare all'Osservatorio di cui all'articolo 11, ai fini della messa a disposizione della comunità scientifica, fatti salvi i diritti di brevettabilità ed integrità intellettuale”*.

La Direttiva 2001/20/CE viene abrogata dal Regolamento (UE) N. 536/2014 del Parlamento Europeo e del Consiglio che, tuttavia, non entrerà in vigore prima del 28 maggio 2016²⁷.

Regolamento (UE) N. 536/2014 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 aprile 2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la direttiva 2001/20/CE

Il nuovo Regolamento proposto dall'Unione Europea mira a perfezionare quanto affermato nella direttiva 2001/20/CE, in quanto l'armonizzazione nella conduzione delle sperimentazioni tra i 28 stati membri non sembra ancora essere pienamente raggiunta.

²⁶ Direttiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 4 aprile 2001 concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati Membri relative all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica dei medicinali ad uso umano.

²⁷ Regolamento(UE) N. 536/2014 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 aprile 2014, art.99.

Tra le novità introdotte spicca l'introduzione di un portale unico per presentare la domanda di autorizzazione²⁸.

Art.80: *“L'Agenzia, in collaborazione con gli Stati membri e la Commissione, istituisce e gestisce un portale a livello di Unione che funge da unico punto di accesso per la presentazione dei dati e delle informazioni concernenti le sperimentazioni cliniche in conformità al presente regolamento. Il portale UE è di livello tecnico avanzato e di facile uso, e consente di evitare lavoro non necessario”.*

Vengono poi descritte le caratteristiche del portale unico, che mira anche ad evitare duplicazioni con le banche dati già esistenti in ambito europeo, quali EudraCT ed Eudravigilance.

In merito alla diffusione dei risultati, essa afferma che:

- *“La banca dati UE è accessibile al pubblico a meno che una parte o tutti i dati e le informazioni in essa contenute ne giustificano la riservatezza, sulla base di una delle seguenti motivazioni: a) protezione dei dati personali in conformità al regolamento (CE) n. 45/2001; b) protezione di informazioni commerciali di carattere riservato, in particolare tenendo conto dello status dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale, a meno che non vi sia un interesse pubblico prevalente alla divulgazione; c) protezione di comunicazioni riservate tra Stati membri in relazione all'elaborazione della relazione di valutazione; d) garanzia di una vigilanza efficace degli Stati membri sulla conduzione di una sperimentazione clinica”.*(art.81 comma 4)
- *“Tutte le informazioni sulla sperimentazione clinica sono registrate, elaborate, gestite e conservate dal promotore o dallo sperimentatore, a seconda dei casi, in modo tale da poter essere comunicate, interpretate e verificate in modo preciso, tutelando al tempo stesso la riservatezza dei dati e i dati personali dei soggetti in conformità del diritto applicabile in materia di protezione dei dati personali”.*(art.56 comma 1)

²⁸ Ibid, art.5

- *“Il promotore dovrebbe presentare una sintesi dei risultati della sperimentazione clinica, unitamente a una sintesi che sia comprensibile a una persona non addetta ai lavori, nonché il rapporto sullo studio clinico, se del caso, entro i termini stabiliti. Laddove non sia possibile presentare la sintesi dei risultati entro i termini stabiliti per ragioni specifiche, ad esempio il fatto che la sperimentazione clinica sia ancora in corso in un paese terzo e che la mancata disponibilità dei dati per la corrispondente parte della stessa renda irrilevante un'analisi statistica, dovrebbe spettare al promotore giustificare tale circostanza nel protocollo specificando altresì la data di presentazione prevista dei risultati”.* (considerazione iniziale n.39)

Tale sintesi, le cui caratteristiche sono descritte nell'allegato IV del Regolamento, deve riportare una dichiarazione della parte che presenta le informazioni in ordine all'esattezza delle stesse. Il Regolamento affida le sanzioni agli Stati Membri in caso di dichiarazioni false, all'art. 94:

“1. Gli Stati membri stabiliscono il regime sanzionatorio applicabile alle violazioni del presente regolamento e adottano tutte le misure necessarie per garantirne l'effettiva applicazione. Le sanzioni sono efficaci, proporzionate e dissuasive.

2. Le norme di cui al paragrafo 1 si applicano, tra l'altro, ai seguenti casi:
a) mancato rispetto delle disposizioni di cui al presente regolamento in merito alla presentazione di informazioni destinate ad essere rese pubbliche nella banca dati UE;

b) mancato rispetto delle disposizioni di cui al presente regolamento in merito alla sicurezza”.

Resta tuttavia ancora poco chiara la definizione del termine “sintesi”, in riferimento all'inserimento dei risultati nella banca dati predisposta dall'Unione Europea: la sintesi, infatti, è in genere il frutto di rielaborazione dei contenuti, una esposizione degli elementi essenziali, e può quindi ometterne arbitrariamente altri.

2. La proprietà dei dati

La normativa nazionale, al fine della definizione della proprietà dei dati ottenuti da una sperimentazione clinica, fa distinzione tra studi profit e no-profit.

Le sperimentazioni no-profit vengono definite nel D.M. 17 dicembre 2004, art.1:

1. *“Il presente decreto detta condizioni e prescrizioni di carattere generale relative all’esecuzione delle sperimentazioni cliniche finalizzate al miglioramento della pratica clinica quale parte integrante dell’assistenza sanitaria e non a fini industriali.*
2. *Si intende come rientrante fra le sperimentazioni del comma 1, ogni sperimentazione che rientri nella definizione di cui all’art.2, comma 1, lettera a) del decreto legislativo n.211 del 2003³ che presenti tutti i seguenti requisiti:*
 - a) *che il promotore di cui all’art.2, comma 1, lettera e) del decreto legislativo n.211 del 2003²⁹, sia struttura o istituzione pubblica o ad essa equiparate o fondazione o ente morale, di ricerca e/o sanitaria o associazione/società scientifica o di ricerca non a fini di lucro o Istituto di ricovero e cura a carattere scientifica o persona dipendente da queste struttura e che svolga il ruolo di promotore nell’ambito dei suoi compiti istituzionali;*
 - b) *che il promotore non sia il proprietario del brevetto del farmaco in sperimentazione o il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio e che non abbia cointeressenza di tipo economico con l’azienda produttrice del farmaco in sperimentazione;*
 - c) *che la proprietà dei dati relativi alla sperimentazione, la sua esecuzione e i suoi risultati appartengano al promotore di cui alla lettera a) fermo restando quanto disposto dalle norme vigenti, relative alla pubblicazione dei dati;*

²⁹ e) promotore della sperimentazione: una persona, società, istituzione oppure un organismo che si assume la responsabilità di avviare, gestire e/o finanziare una sperimentazione clinica.

- d) *che la sperimentazione non sia finalizzata né utilizzata allo sviluppo industriale del farmaco o comunque a fini di lucro;*
- e) *che sia finalizzata al miglioramento della pratica clinica e riconosciuta a tal fine dal Comitato etico competente come sperimentazione rilevante e, come tale, parte integrante dell'assistenza sanitaria.*

La medesima normativa, all'articolo 6, ricomprende tra queste anche *“le sperimentazioni che, pur non essendo finalizzate al miglioramento della pratica clinica, rispondono ai requisiti dell'articolo 1 comma 1 ...”*.

In questo caso, secondo il D.Lgs n.30 del 2005, art.65, *“quando il rapporto di lavoro intercorre con un università o con una pubblica amministrazione avente tra i suoi scopi istituzionali finalità di ricerca, il ricercatore è titolare esclusivo dei diritti derivanti dall'invenzione brevettabile di cui è autore. In caso di più autori, dipendenti delle università, delle pubbliche amministrazioni predette ovvero di altre pubbliche amministrazioni, i diritti derivanti dall'invenzione appartengono a tutti in parti uguali, salvo diversa pattuizione. L'inventore presenta la domanda di brevetto e ne dà comunicazione all'amministrazione”*.

La definizione di sperimentazione profit viene invece delineata nel D.Lgs.200/2007, art.1 lettera q.

“Sperimentazioni a fini industriali o a fini commerciali: sperimentazioni promosse da industrie o società farmaceutiche o comunque da strutture private a fini di lucro, fatta eccezione per gli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico privati, i cui risultati possono essere utilizzati nello sviluppo industriale del farmaco o a fini regolatori o a fini commerciali”.

secondo il D.Lgs n.30 del 2005, art.64: *“1. Quando l'invenzione industriale è fatta nell'esecuzione o nell'adempimento di un contratto o di un rapporto di lavoro o d'impiego, in cui l'attività inventiva è prevista come oggetto del contratto o del rapporto e a tale scopo retribuita, i diritti derivanti dall'invenzione stessa appartengono al datore di lavoro, salvo il diritto spettante all'inventore di esserne riconosciuto autore.*

Mentre, quindi, per le sperimentazioni no-profit la proprietà dei dati è del promotore istituzionale, in questo caso essa è conferita allo sponsor³⁰.

Anche nel caso delle sperimentazioni profit, tuttavia, la legge italiana mira a preservare il diritto degli sperimentatori alla diffusione dei risultati. Il D.M. del 12 maggio 2006, art. 5 comma 3 lettera c afferma: *“nel protocollo della sperimentazione deve essere garantito il diritto alla diffusione e pubblicazione dei risultati da parte degli sperimentatori che hanno condotto lo studio, nel rispetto delle disposizioni vigenti in tema di riservatezza dei dati sensibili e di tutela brevettale, e che non devono sussistere vincoli di diffusione e pubblicazione dei risultati da parte dello sponsor”*.

Nel contratto di sperimentazione l’aspetto della pubblicazione dei dati rappresenta un punto molto importante: la Regione Lombardia, attraverso il Decreto 1818 del 6 marzo 2012, approva uno schema di contratto per le sperimentazioni cliniche nel quale si afferma, all’articolo 7:

“Dati scientifici: segretezza, proprietà, risultati e politica di pubblicazione.

7.1 Salvo quanto disposto dal presente articolo 7, l’Ente manterrà le informazioni correlate alla Sperimentazione nel più stretto riserbo e non divulgherà tali informazioni riservate a terzi senza il consenso scritto del Promotore. L’Ente garantisce che l’obbligo alla riservatezza sarà esteso allo Sperimentatore e ai suoi collaboratori e a qualunque altra persona, estranea all’Ente, che, per qualsiasi motivo, dovesse venire a conoscenza di dati riservati. I presenti obblighi di riservatezza e confidenzialità rimarranno in vigore finché le informazioni non saranno rese di dominio pubblico da parte del Promotore.

7.2 La divulgazione dei dati dovrà avvenire secondo quanto previsto dalla vigente normativa.

³⁰ Un individuo, una società, un’istituzione, oppure un’organizzazione che, sotto propria responsabilità, dà inizio, gestisce, e/o finanzia uno studio clinico. D.M. 15-07-1997 Recepimento delle linee guida dell’Unione europea di buona pratica clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali. Pubblicato nella G.U. 18 agosto 1997, n. 191, S.O. Allegato I, par. 1.53.

Il Promotore si assume inoltre la responsabilità della preparazione del Rapporto Clinico finale, dell'inserimento dello stesso nell'apposita sezione dell'OsSC e dell'invio tempestivo allo Sperimentatore.

Affinché sia garantita la corretta raccolta e rielaborazione dei dati risultanti dalla Sperimentazione, lo Sperimentatore dovrà inviare il manoscritto al Promotore prima della sua sottomissione per la pubblicazione. Il Promotore avrà 60 giorni (silenzio-assenso), dal ricevimento del manoscritto, durante i quali potrà suggerire modifiche. Lo Sperimentatore accetterà di incorporare nella pubblicazione commenti che non siano in contrasto con l'attendibilità dei dati, con i diritti, con la sicurezza ed il benessere dei pazienti.

Laddove la Sperimentazione sia multicentrica, resta inteso che ogni eventuale pubblicazione da parte dello Sperimentatore potrà avvenire solo dopo la pubblicazione multicentrica effettuata dal Promotore, o da terzo da questi designato. Laddove entro dodici (12) mesi dalla fine della sperimentazione multicentrica non sia stata avviata una pubblicazione ad opera del Promotore, o del terzo da questi designato, lo Sperimentatore potrà pubblicare i risultati ottenuti presso l'Ente, nel rispetto di quanto contenuto nel presente art. 7.

7.3 Tutti i dati privi di elementi identificativi e quanto prodotto in relazione alla Sperimentazione, incluse tutte le schede raccolta dati, la documentazione, le informazioni, i materiali ed i risultati in qualsiasi forma generati nel corso dell'esecuzione della Sperimentazione, sono di proprietà del Promotore, al quale vengono trasferiti in virtù della presente Convenzione. La proprietà del promotore riguarderà pertanto tutti i dati scientifici e non i dati personali.

Eventuali risultati suscettibili di brevetto, derivanti direttamente dalla Sperimentazione, saranno in ogni caso di proprietà del Promotore nel rispetto delle normative vigenti. E' consentita anche in questo caso la pubblicazione dei risultati della Sperimentazione agli sperimentatori che vi abbiano preso parte fermo restando le procedure di verifica di cui al punto precedente.

Lo sperimentatore conserva il diritto di pubblicare il risultato della sperimentazione nel rispetto delle disposizioni vigenti, previo consenso del promotore, fatti salvi i diritti di proprietà intellettuale. L'eventuale diniego alla pubblicazione deve essere adeguatamente motivato.

7.4 Gli obblighi e le disposizioni del presente articolo continueranno ad essere pienamente validi ed efficaci anche a seguito della risoluzione o cessazione per qualsiasi causa del presente contratto”.

Da quanto sopra esposto in merito alle normative vigenti emerge in modo molto chiaro che il promotore è proprietario dei dati. Pur affermando che lo sperimentatore gode di diritti riguardo alla pubblicazione, attribuisce di fatto poteri molto più ampi al promotore, ivi compresi quelli concernenti modifiche del materiale redatto dagli sperimentatori e quelli riguardanti il diritto di pubblicare a propria cura o a cura di terze figure, da essi designate, i risultati.

3. Autorship

Non esistendo una definizione universalmente accettata del termine, per comprendere chi sia l'autore è necessario fare riferimento al linguaggio comune; il termine, in generale, identifica il soggetto che ha creato, prodotto, promosso o realizzato un'opera dell'ingegno (scientifica, letteraria o artistica).

La pubblicazione dei dati ottenuti nel corso di una sperimentazione, che rientra certamente in questa categoria, viene in genere presentata sotto forma di articolo, che compare su una rivista scientifica di ambito medico. Artefici possono essere uno, o più frequentemente diversi professionisti che hanno preso parte in misura significativa sia alla ricerca (fasi di progettazione, acquisizione dei dati, analisi ed interpretazione dei risultati) che alla stesura del testo (redazione o revisione).

Gli autori, di conseguenza, si attribuiscono a tutti gli effetti la paternità dei contenuti espressi e li approvano: si fanno innanzitutto garanti dell'integrità della conduzione dello studio, e, se da un lato ottengono il riconoscimento del lavoro svolto, dall'altro si assumono la responsabilità di quanto affermano di fronte alla comunità scientifica.

E' comunemente accettato che un professionista operante in ambito sanitario possa crearsi una reputazione, oltre che mediante una condotta professionale corretta, anche grazie alle pubblicazioni ottenute nell'ambito di ricerche sperimentali alle quali ha partecipato come ricercatore, alla presentazione dei dati a convegni o a congressi.

Questo aspetto assume particolare importanza in ambito accademico³¹, in quanto la pubblicazione su riviste scientifiche, specialmente su quelle reputate più prestigiose, è un criterio di valutazione molto rilevante, ad esempio in sede di concorso universitario.

³¹ Decreto Ministeriale 28 luglio 2009 n. 89.

Ancor più significativo è il valore conferito nei Paesi anglosassoni, nei quali la “produttività” universitaria in questo senso diventa addirittura criterio per la ripartizione dei fondi destinati alla ricerca³².

Naturalmente, per gli autori, più alto è il numero di articoli che compaiono su riviste autorevoli, tanto più è da ritenersi consolidata la propria credibilità e quella del proprio lavoro; questo comporta vantaggi dal punto di vista professionale e di conseguenza, non secondariamente, anche un ritorno di tipo economico, in termini di premi, sovvenzioni o finanziamenti concessi per le future attività.

Si evince quindi la tendenza a privilegiare il lato “quantitativo” della pubblicazione come metro di valutazione della validità professionale del medico. Se questo tipo di criterio, essendo esprimibile in forma numerica, consente una misurazione che vuole essere semplice ed oggettiva, è altresì vero che una prassi ormai consolidata, e da molte parti denunciata, di “irresponsible authorship” getta un’ombra sull’integrità della ricerca e sull’affidabilità dei dati pubblicati.

3.1 Il prestigio di una rivista scientifica

La valutazione della ricerca scientifica, al fine di fornire un giudizio quanto più completo e rigoroso possibile, deve fondarsi su un metodo che prenda in considerazione il duplice aspetto, quantitativo e qualitativo, che essa presenta.

Il primo aspetto è rappresentato dall’impatto scientifico della pubblicazione. Il Journal Citation Reports è un rapporto, redatto annualmente a partire dal 1975, che elenca titoli appartenenti ad un gruppo di riviste tecniche e scientifiche e fornisce informazioni statistiche basate sui dati che fanno riferimento alle citazioni ricevute. Esso consente di valutare l’importanza di una rivista e di valutare l’impatto delle pubblicazioni sulla comunità scientifica.

³² G.Helgesson, Scientific authorship and intellectual involvement in the research: Should they coincide?. *Medicine, Health care and Philosophy* (2015) 18:171-175.

A tal fine si utilizzano le misure bibliometriche, che, mediante tecniche matematiche e statistiche, permettono di analizzare i modelli di distribuzione delle pubblicazioni.

L'Impact Factor è probabilmente l'indice bibliometrico più utilizzato. Elaborato negli anni '60 da Eugene Garfield, fondatore dell'Institute for Scientific Information, è ora di proprietà dell'editore Thomson Reuters.

Si calcola utilizzando il numero di citazioni ottenute da una rivista, nell'anno preso in considerazione, diviso per i lavori che la stessa rivista ha pubblicato nei due anni precedenti; è un indice che si utilizza per cercare di valutare il valore di una rivista scientifica, per confrontarla con altre nello stesso ambito disciplinare e per misurare la frequenza delle citazioni ricevute.

Tanto più l'Impact Factor di una rivista è elevato, tanto più la rivista viene ritenuta prestigiosa: questo indice come criterio di valutazione gode ormai di attenzione tale da essere considerato in ambito accademico per la valutazione dei candidati in sede concorsuale³³, oltre che per promozioni ed avanzamenti di carriera. La gerarchia delle riviste che esso aiuta a stabilire può inoltre essere tenuta in conto da professionisti e personale bibliotecario nella decisione di acquistare o proseguire abbonamenti alle riviste tecniche e scientifiche, individuando le più meritevoli.

I limiti di questo indice si possono individuare ad esempio della maggior considerazione verso le riviste in lingua inglese rispetto ad altre lingue, tuttavia questo può essere in parte giustificato dal fatto che le riviste in inglese godono di diffusione più ampia anche per le minori difficoltà di comprensione di una lingua conosciuta in tutto il mondo.

Alcuni Autori si manifestano molto critici riguardo all'utilizzo, come unico metro di giudizio, del fattore di impatto, sostenendo l'esistenza di politiche editoriali scorrette che, messe in atto da parte di alcune riviste, favorirebbero la pubblicazione di articoli più "citabili", i quali agevolerebbero la creazione di

³³ Decreto Ministeriale 28 luglio 2009 n. 89.

un maggior prestigio³⁴. Questo può ad esempio avvenire privilegiando lavori tipo le *reviews*: in tale situazione la revisione di altre opere verrebbe premiata a discapito dei lavori originali.

Da qui l'importanza di una valutazione anche qualitativa degli articoli scientifici; il sistema più diffuso è quello della *peer-review*, ossia la revisione del lavoro inviato da parte di un certo numero di esperti prima della pubblicazione.

Le figure centrali nel processo sono i revisori, indipendenti rispetto alla rivista ed agli autori, che si occupano di valutare le premesse, i metodi, il procedimento e le conclusioni, al fine di verificarne la correttezza e la fondatezza dal punto di vista scientifico.

Il loro giudizio può decretare se un articolo sia o meno meritevole di pubblicazione, e può fornire osservazioni e commenti o proporre modifiche laddove opportuno.

Purtroppo anche questo metro di giudizio non è privo di limiti e di rischi riguardo la condotta nella pubblicazione; sono infatti stati rilevati casi di *auto-revisione*.

Gli autori infatti vengono invitati dall'editore a segnalare i nominativi di esperti disponibili a compiere il lavoro di verifica; comunicando il proprio nome mascherato grazie a uno pseudonimo³⁵, con indirizzi di posta elettronica non riferibili ad istituzioni, essi ottengono nel giro di poche ore il responso positivo alla pubblicazione.

³⁴ K.Moustafa, The disaster of the Impact Factor. *Science and Engineering Ethics* (2015): 139-142.

³⁵ C.Ferguson, The peer-review scam. *Nature*, Vol.515, 27 november 2014.

4. Publish or perish

Il rigore nella conduzione degli studi clinici e la trasparenza nella pubblicazione dei dati sono essenziali per mantenere e consolidare la fiducia dei professionisti che operano in ambito sanitario nei confronti della ricerca, i cui risultati costituiscono un punto di partenza importante per le scelte da operare nella pratica clinica.

La necessità di proporre idee innovative, incrementata dal bisogno indotto di produrre articoli scientifici ad alto impatto e dagli interessi economici che sottostanno alla produzione e commercializzazione di nuovi prodotti, hanno condotto nel tempo alla diffusione delle pratiche di cattiva condotta nelle sperimentazioni e delle prassi di *irresponsible authorship*.

4.1 Cattiva condotta nella sperimentazione clinica

La cattiva condotta nella ricerca si declina in tre modalità: la fabbricazione, la falsificazione ed il plagio.

Mentre nel primo caso si tratta della creazione ad arte di risultati, nel secondo invece i dati reali vengono deliberatamente e coscientemente alterati, oppure omessi se indesiderati.

Infine per plagio si intende l'appropriazione di idee, procedure o risultati ottenuti da terzi.

In ognuna di queste situazioni viene perpetrata a tutti gli effetti una frode scientifica, ossia viene messo in atto un artificio allo scopo di trarre in inganno la comunità scientifica, che ne risulta danneggiata. La conseguenza più grave resta tuttavia il potenziale danno ai pazienti, che dovrebbero essere i principali beneficiari della ricerca e dei quali lo sperimentatore deve tutelare la salute e la vita³⁶.

³⁶ Codice di Deontologia Medica, art. 47: Sperimentazione scientifica. Il medico nell'attività di sperimentazione persegue il progresso della medicina fondandolo sulla ricerca scientifica, il cui obiettivo primario è quello di migliorare le conoscenze e gli interventi preventivi, diagnostici e terapeutici al fine di tutelare la salute e la vita. La ricerca scientifica si avvale anche della sperimentazione umana e animale, programmata e attuata nel quadro dell'ordinamento.

Un caso particolarmente famoso³⁷, risalente agli anni '90, è la pubblicazione sul *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* di un lavoro³⁸ nel quale un affermato ginecologo sostiene di aver re-impiantato con successo il prodotto del concepimento di una gravidanza ectopica, poi conclusa con il parto di un neonato sano. Risultato poi autore dei dati del tutto falsi di un caso clinico inesistente, il medico viene radiato dall'ordine.

Una vicenda da considerare ancora più grave, per le conseguenze avute sulla salute di molti pazienti, è legata alla figura di Don Poldermans³⁹, il quale, nel 1999, pubblica un articolo sul *New England Journal of Medicine* descrivendo uno studio multicentrico randomizzato su pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia vascolare. La sperimentazione avrebbe dimostrato la riduzione della mortalità per cause cardiache e dell'incidenza di infarto del miocardio nel post-operatorio grazie alla somministrazione nel periodo perioperatorio (da una o due settimane prima a due settimane dopo l'intervento) di farmaci beta-bloccanti, al fine di ridurre la frequenza cardiaca a 70 battiti/minuto nel periodo pre-operatorio e a 80 battiti/minuto nel periodo post-operatorio.

In calce all'articolo non compare nessuna dichiarazione circa un eventuale conflitto di interessi degli autori.

Le linee guida della *European Society of Cardiology*, stilate in merito, il cui principale redattore è lo stesso Poldermans⁴⁰, vengono però contestate in seguito da un gruppo di studiosi, i quali sostengono prima una raccolta dei

Il medico incentiva modelli alternativi a quelli umani e animali, purché siano fondatamente equivalenti nei profili di efficacia sperimentale. Il medico sperimentatore si attiene inoltre agli indirizzi applicativi allegati.

³⁷ U.Jaffer, A.E.P.Cameron, Deceit and fraud in medical research. *International Journal of Surgery* (2006) 4, 122-126.

³⁸ R.Dobson, Science: doctoring the evidence. *Independent* 9 agosto 1998.
<http://www.independent.co.uk/arts-entertainment/science-doctoring-the-evidence-1170688.html>

³⁹ D.Poldermans et al., The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. *The New England Journal of Medicine*, Volume 341 n.24.

⁴⁰

<http://www.forbes.com/sites/larryhusten/2013/07/31/europeanheartguidelinesbasedondisgracedresearchmayhavecausedthousandsofdeaths/>. Consultato il 10 gennaio 2016.

dati male organizzata, e successivamente l'utilizzo di dati falsi, individuato anche da una successiva indagine⁴¹.

Il gruppo, dopo una verifica, in base alle prove raccolte sostiene che l'utilizzo perioperatorio di beta-bloccanti, pur diminuendo il numero di infarto del miocardio non fatale, abbia incrementato i decessi del 27%.

Mentre molti Autori denunciano la carenza di regolamentazione per sanzionare la cattiva condotta nella ricerca sperimentale⁴², alcuni Paesi, ad esempio gli Stati Uniti d'America, hanno creato agenzie preposte alla prevenzione della cattiva condotta nella sperimentazione clinica.

E' il caso di O.R.I., nata nell'ambito di National Institutes for Health, il quale si occupa di indagare gli episodi di *misconduct*, ma anche di promozione della buona pratica negli studi clinici proponendo regolamenti e *policies*, oltre che promuovendo iniziative che implementino la cultura dell'etica della ricerca sperimentale.

In Italia non sono presenti istituzioni di questo tipo, tuttavia, in ambito accademico, sono stati redatti regolamenti per l'integrità scientifica nella ricerca; un esempio è il documento approvato nel luglio 2015 dall'Università Federico II di Napoli⁴³, nel quale è previsto, su segnalazione, l'avvio di indagini condotte da apposite commissioni nominate dal Rettore e composte da membri interni ed esterni all'Ateneo. Nel caso in cui la cattiva condotta sia dimostrata, il regolamento prevede sanzioni disciplinari.

Iniziative come questa, sporadiche, restano tuttavia confinate nell'ambito istituzionale, maggiormente interessato e predisposto a condurre indagini interne sui propri ricercatori.

⁴¹ N.Hawkes, Use of β blockers during surgery may have caused 10.000 deaths in the UK. BMJ 2013;347:f4914 doi: 10.1136/bmj.f4914

⁴² Publish or perish, Nature, 21 May 2015, Vol.521.

⁴³ Regolamento di Ateneo per l'Integrità scientifica nella ricerca, allegato al DR/2015/2799 del 31/07/2015. https://www.unina.it/documents/11958/7856170/2799_31luglio.pdf/6a0d22c8-00e9-4d3f-bfed-93780e495b03

Il Codice Etico dell'Università degli Studi dell'Insubria⁴⁴ si occupa dell'integrità nella ricerca all'art.10: *"Integrità scientifica e etica della ricerca.*

L'Università esige da tutti i soggetti coinvolti nella ricerca e nelle attività e funzioni ad essa correlate, il massimo livello di integrità scientifica intesa come onestà e rigore nella ricerca e nella pubblicizzazione dei relativi risultati, astensione da ogni forma di plagio o comunque di condotta riprovevole, nonché impegno attivo nella loro prevenzione e repressione.

Nel contesto della ricerca, costituiscono condotta riprovevole, non soltanto il plagio, ma anche ogni tipo di comportamento che possa violare il principio di integrità, tra cui la falsificazione di dati, informazioni o citazioni; l'inganno e la mistificazione; il sabotaggio, inteso come l'adozione di strumenti o azioni atti a impedire lo svolgimento del lavoro di altri.

Tutti sono tenuti a improntare il metodo di pubblicizzazione dei risultati dei propri studi e ricerche al rigoroso rispetto di questi principi, dando il dovuto rilievo al merito e al contributo fornito da ognuno dei partecipanti alle attività di ricerca.

Il rispetto dei principi di integrità scientifica è di cruciale importanza tra l'altro nella stesura delle tesi per il conseguimento della laurea e del dottorato di ricerca, anche in considerazione del fondamentale valore formativo che tali esperienze rappresentano per i giovani che si avviano in tal modo al mondo delle professioni e in particolare per coloro che si dedicheranno a loro volta alla ricerca scientifica.

E' necessario, inoltre, dichiarare la fonte di eventuali finanziamenti, ivi compresi quelli finalizzati a finanziare posti di ruolo o non di ruolo ricoperti dagli autori. Vanno altresì indicati eventuali rapporti di collaborazione o consulenza, anche già conclusi, con enti pubblici o privati che, per la loro attività, siano economicamente interessati ai risultati della ricerca.

La ricerca deve essere svolta nella piena osservanza degli standard etici sia nella metodologia sia nell'utilizzo dei risultati.

⁴⁴ Emanato con D.R. Rep. n. 705/2012 del 14/06/2012. Entrato in vigore il 29/06/2012.

4.2 Cattiva condotta nella pubblicazione dei dati

La cattiva condotta nella sperimentazione clinica si estende anche alle pratiche che vengono definite *irresponsible authorship*.

Tali manifestazioni sono aspetti diversi di cattiva condotta nella ricerca scientifica, nei quali le figure coinvolte falsificano deliberatamente l'elenco degli autori. I casi di "ghost authorship" e di "guest authorship" aumentano in modo continuo; anche se alcuni Autori hanno condotto studi per stimare l'entità del problema, è molto difficile effettuarne una valutazione^{45 46}.

La *ghost authorship* può essere definita come l'omissione del riconoscimento di uno o più artefici di una pubblicazione scientifica. In molti casi questo avviene quando il lavoro di stesura viene affidato a ricercatori o a studenti, i quali nell'elenco degli autori lasciano il posto ad altre persone, o affiancano il proprio nome a quello di altri professionisti oppure a personalità di più alto grado all'interno dell'istituzione nella quale essi operano, in segno di riconoscenza o come "scambio di cortesie" che verrà restituito in un secondo tempo; questo incrementa anche in forte misura il quantitativo di materiale pubblicato.

Le espressioni *guest authorship*, *gift authorship* e *honorary authorship* sono in realtà sinonimi, e possono essere considerati come controparte del fenomeno della *ghost authorship*; se nel caso precedente, infatti, i creatori dell'articolo scientifico non apporranno in via ufficiale la propria firma, in questa situazione alcuni professionisti, che hanno avuto un ruolo non significativo o nullo nella stesura dell'opera, risulteranno ufficialmente tra gli autori. E' il caso in cui i nominativi di personalità illustri totalmente estranee allo studio in questione vengano aggiunti all'elenco.

Questo fatto assume maggior gravità nel momento in cui l'*authorship* venga ceduta dietro compenso.

⁴⁵ G.Mowatt et al., Prevalence of honorary and ghost authorship in Cochrane reviews. Journal of American Medical Association, June 5, 2002- Vol.287, n.21.

⁴⁶ A.Flanagin et al., Prevalence of articles with honorary authors and ghost authors in peer-reviewed medical journals. Journal of American Medical Association, July 15 1998- Vol.280, n.3.

Un'inchiesta della rivista "Science", risalente al 2013 ⁴⁷, ha rivelato una prassi che sarebbe ormai consolidata in Cina, nazione che negli ultimi quindici anni ha conosciuto un vero e proprio boom nelle pubblicazioni. Tale pratica è il commercio di articoli scientifici da parte di vere e proprie agenzie specializzate che mascherano le proprie attività con servizi dedicati all'aiutare professionisti in difficoltà nell'utilizzo della lingua inglese. Tali aziende offrono la garanzia di vedere la propria firma su articoli indicizzati, ad esempio da Science Citation Index di Thomson Reuters, in particolare su riviste con fattore di impatto elevato, dietro pagamento di cifre importanti.

La "collaborazione" tra i professionisti interessati e l'agenzia può andare dalla preparazione di un testo per conto del cliente alla stesura di metanalisi o recensioni di altri articoli già pubblicati, sfruttando così i dati contenuti in essi.

Naturalmente il sospetto è la possibilità che nei lavori pubblicati possa essere stata compiuta la costruzione di dati falsi, oltre che l'attribuzione di paternità falsa dell'opera.

4.3 La ritrattazione

La ritrattazione degli articoli scientifici può derivare, in primo luogo, da errori commessi nel corso della sperimentazione o del processo di pubblicazione. In questo caso è da ritenersi eticamente corretto per l'autore, nei confronti della comunità scientifica e dei pazienti, ritirare il lavoro, relazionando pubblicamente su quanto avvenuto.

In altri casi, che secondo le ricerche condotte da alcuni Autori rappresentano la maggioranza ⁴⁸, la ritrattazione avviene in seguito alla rilevazione di cattiva condotta nel processo della sperimentazione (fabbricazione e falsificazione dei dati, plagio), come avvenuto nel caso emblematico dello studio di

⁴⁷ M.Hvisendahl, China's publication bazaar. Science vol.342, 29 November 2013.

⁴⁸ Ferric C. et al., Misconduct accounts for the majority of retracted scientific publications. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, Vol. 109, No.42 (October 16, 2012), pp. 17028-17033.

Wakefield, che correlava la somministrazione del vaccino trivalente alla comparsa di autismo⁴⁹.

Le conseguenze di una ritrattazione, specialmente nel caso di *misconduct*, ricadono direttamente sullo sperimentatore, in particolar modo per quanto riguarda la reputazione di quest'ultimo. Quanto alle sanzioni disciplinari, queste possono essere applicate nell'ambito dell'istituzione per cui il professionista opera⁵⁰, oppure, più in generale, per quanto riguarda le affermazioni contenute nel Codice di Deontologia Medica⁵¹: *Gli sperimentatori devono sottoscrivere una dichiarazione nella quale affermano che la relazione finale è un resoconto onesto, accurato e senza omissioni rilevanti dello studio.*

Un caso italiano ha portato alla ribalta la questione se la frode scientifica debba essere sanzionata anche dal punto di vista legale.

L'episodio riguarda un medico, Professore Associato di Gastroenterologia⁵², arrestato e successivamente rinviato a giudizio per peculato^{53 54}.

Il professionista avrebbe perpetrato una frode scientifica in quanto le pubblicazioni da lui prodotte in merito ad una molecola da lui sperimentata sarebbero state frutto di manipolazioni, dal momento che il materiale fotografico allegato, relativo alla sperimentazione su animali, non sarebbe originale, ma frutto di una rielaborazione quale duplicazione elettronica o fotomontaggi. Le ricerche in oggetto sarebbero peraltro state finanziate

⁴⁹ A.J.Wakefileld, Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. The Lancet, Vol 351, February 28, 1998.

⁵⁰ Si veda ad esempio il Regolamento di Ateneo per l'Integrità scientifica nella ricerca, allegato al DR/2015/2799 del 31/07/2015.

https://www.unina.it/documents/11958/7856170/2799_31luglio.pdf/6a0d22c8-00e9-4d3f-bfed-93780e495b03

⁵¹ Indirizzo applicativo allegato all'art.47.

⁵² <http://www.umbria24.it/perugia-frode-scientifica-gastroenterologo-fiorucci-rinviato-giudizio/74229.html>. Consultato il 26 gennaio 2016.

⁵³ Dei delitti contro la Pubblica Amministrazione, Codice penale, Libro II, Titolo II, art.314: il pubblico ufficiale o l'incaricato di pubblico servizio, che, avendo per ragione del suo ufficio o servizio il possesso o comunque la disponibilità di denaro o di altra cosa mobile altrui, se ne appropria, è punito con la reclusione da quattro anni a dieci anni e sei mesi. Si applica la pena della reclusione da sei mesi a tre anni quando il colpevole ha agito al solo scopo di fare uso momentaneo della cosa, e questa, dopo l'uso momentaneo, è stata immediatamente restituita.

(Così modificato dall'art. 1, comma 75, lett. c), L. 6 novembre 2012, n. 190 e, successivamente, dall'art. 1, comma 1, lett. d), L. 27 maggio 2015, n. 69).

⁵⁴ N.Nosengo, Ricercopoli. L'Espresso, 1 marzo 2013.

dall'Università di Perugia e dal Ministero dell'Università e della Ricerca Scientifica.

Gli articoli, in totale 15, avrebbero consentito allo sperimentatore di ottenere finanziamenti per un totale di due milioni di euro: vengono pubblicati tra il 2000 ed il 2006, e quattro di questi vengono successivamente ritrattati.

In questo caso, che pure costituisce un precedente molto importante, non è la frode in sé ad essere sanzionata, ma l'appropriazione indebita⁵⁵ dei fondi pubblici erogati al fine della conduzione di una sperimentazione clinica. Sarebbe auspicabile l'introduzione nell'apparato normativo della frode scientifica come reato.

4.4 Open access

Le riviste scientifiche *open access* sono riviste accessibili senza barriere tecniche o economiche; in altre parole sono consultabili gratuitamente in internet, e gli articoli pubblicati possono essere resi disponibili direttamente da parte dell'editore, o, in altri casi, possono far parte di archivi di riviste.

Aprire liberamente ai lettori i lavori contenuti, tuttavia, comporta costi per l'editore; tali spese possono essere coperte da parte di finanziatori istituzionali o governativi, oppure da parte degli autori, che corrispondono una cifra in denaro per poter pubblicare. In questo caso si parla di pubblicazione *fee-based*.

Un'altra tipologia è rappresentata dai *delayed open access journals*: questi comprendono riviste i cui articoli sono disponibili previo pagamento di un abbonamento durante un periodo che può protrarsi dai 6 ai 24 mesi dopo l'uscita. Terminato il periodo di embargo, le opere sono rese gratuite.

Gli *hybrid open access journals* sono invece riviste che raccolgono alcuni articoli visibili a pagamento, ed alcuni visibili gratuitamente.

⁵⁵ Dei delitti in particolare, Codice Penale, Libro II, Titolo XIII, art.646:chiunque, per procurare a sé o ad altri un ingiusto profitto, si appropria il denaro o la cosa mobile altrui di cui abbia, a qualsiasi titolo, il possesso, è punito, a querela della persona offesa, con la reclusione fino a tre anni e con la multa fino a euro 1.032 (...).

Nella maggioranza dei casi i diritti legati alla pubblicazione vengono attribuiti direttamente al creatore del lavoro, e non all'editore.

Il contributo economico può essere corrisposto direttamente dall'autore oppure dalle realtà istituzionali presso le quali lavora. Questo aspetto è ciò che maggiormente sottopone a critiche le riviste *open access*, in quanto la spesa può rappresentare un ostacolo importante alla pubblicazione. Inoltre questa nuova modalità ha aperto la strada alla nascita di un grande numero di riviste di dubbia credibilità⁵⁶ che, a pagamento, dopo aver sottoposto il lavoro ad una *peer-review* fittizia o affidata a professionisti di scarso rigore professionale, promettendo l'accettazione in tempi molto brevi lavori, pubblicano lavori di nessuna originalità o privi di valore.

L'editore in genere contatta il candidato tramite messaggi di posta elettronica, che invitano, senza mettere in evidenza l'importo da versare, a sottoporre un articolo, promettendo l'accettazione in tempi brevi ed un numero elevato di citazioni.

⁵⁶ C.Yukha, Predatory Publishing: What Authors, Reviewers, and Editors Need to Know. *Biological Research for Nursing* 2015, Vol. 17(1) 5-7.

International Journal of Clinical Medicine expects your contribution

Da: submit.scirp (submission.scirp@gmail.com)

15 feb 2016 - 06:38

A: <luca.oblatore@uninsubria.it>

Dear Dr. Lucia Oblatore,

Good day! This is Charlotte, submission assistant of International Journal of Clinical Medicine where you ever submitted a paper "*Ethical implications of genetic susceptibility testing for neurodegenerative diseases: NeuroGenEthics and "the Angelina Jolie effect"*". I am writing to inquire if you have new papers in preparation and want to submit.

About us

International Journal of Clinical Medicine is an openly accessible journal published monthly.

- ♦ Open Access
- ♦ Peer-reviewed
- ♦ Rapid Publication
- ♦ More Citations

You are welcome to read Recent Published Articles for your reference.

Google Scholar

The 2-year Google-based Journal Impact Factor (2-GJIF) is 0.30.

Submission

- ♦ Attaching papers by email to C.Hopkins@scirp.org
- ♦ Via Online Submission Entrance

(**note:** after online submission, please kindly inform me of the Paper ID or paper title so that I will take care of your papers).

Are you interested to submit a paper? I am expecting to receive your reply. Look forward to hearing from you soon.

Best wishes to you in 2016!

Charlotte Hopkins
Scientific Research Publishing

A partire dal 2009 un bibliotecario che lavora presso l'Università di Denver, Jeffrey Beall, ha stilato un elenco di editori e di riviste *predatory*⁵⁷, che possa rivelare ai candidati autori le reali politiche editoriali che sottostanno alla pubblicazione di un articolo.

4.5 La riluttanza a pubblicare i risultati

Come già discusso in precedenza riguardo la proprietà dei dati sperimentali da parte delle case farmaceutiche, spesso non esiste un reale interesse di queste a renderli pubblici, ma piuttosto a mantenerli riservati in quanto segreto industriale⁵⁸. Le informazioni aziendali, ossia i risultati, hanno valore commerciale in quanto riservati e sono proprietà dell'industria, la quale ha il diritto di predisporre tutte le misure necessarie a mantenerli tali.

Di contro, la diffusione dei dati ha un grande potenziale al fine di incrementare la trasparenza nella ricerca e l'accesso ai risultati.

Per questo motivo sono state messe in atto, in particolare negli ultimi decenni, misure normative, ma anche altre, di iniziativa popolare, al fine di incentivare la registrazione delle sperimentazioni e la pubblicazione dei risultati finali.

Gli Stati Uniti d'America, per esempio, hanno reso obbligatoria la registrazione degli studi clinici a partire dal 21 novembre 1997, con l'entrata in vigore del Food and Drug Administration Modernization Act (FDAMA), in riferimento ai prodotti alimentari, ai farmaci, ai dispositivi ed ai prodotti biologici.

⁵⁷ presente nel sito <https://scholarlyoa.com/>

⁵⁸ R.D. 1127/1939 succ. modifiche, art. 6-bis:

1. Fermo il disposto dell'art. 2598 n. 3 del codice civile, costituisce atto di concorrenza sleale la rivelazione a terzi oppure l'acquisizione o utilizzazione da parte di terzi in modo contrario alla correttezza professionale di informazioni aziendali ivi comprese le informazioni commerciali soggette al legittimo controllo di un concorrente ove tali informazioni:
 - a) siano segrete, nel senso che non siano nel loro insieme, o nella precisa configurazione e combinazione dei loro elementi, generalmente note o facilmente accessibili agli esperti ed agli operatori del settore;
 - b) abbiano valore economico in quanto segrete;
 - c) siano sottoposte, da parte delle persone al cui legittimo controllo sono soggette, a misure da ritenersi ragionevolmente adeguate a mantenerle segrete.
2. Costituisce altresì concorrenza sleale la rivelazione a terzi oppure l'acquisizione o utilizzazione da parte di terzi in modo contrario alla correttezza professionale di dati relativi a prove o di altri dati segreti la cui elaborazione comporti un considerevole impegno, e alla cui presentazione sia subordinata l'autorizzazione dell'immissione in commercio di prodotti chimici, farmaceutici o agricoli implicanti l'uso di nuove sostanze chimiche.

Successivamente Il Food and Drug Administration Amendments Act (FDAAA) impone la pubblicazione nella banca dati ClinicalTrials.gov e la registrazione dei risultati entro uno o due anni del termine della sperimentazione, introducendo per i trasgressori sanzioni pecuniarie⁵⁹, che, specialmente per le aziende più importanti, sono irrisorie, oppure, nel caso di studi condotti con finanziamenti pubblici, la mancata erogazione delle sovvenzioni.

La controparte europea della normativa è rappresentata dal D.Lgs 211/2003, con l'istituzione di una banca dati europea, che entra in attività, al completamento della sua programmazione, a partire dal 21 luglio 2014. I finanziatori degli studi hanno l'obbligo di pubblicare i risultati entro sei mesi (nel caso delle sperimentazioni pediatriche) o dodici mesi dal termine su EudraCT.

Il Regolamento (UE) N.536/2014 istituisce una banca dati UE. L'art.81 afferma:

- 1. L'agenzia, in collaborazione con gli Stati membri e la Commissione, istituisce e gestisce una banca dati UE a livello di Unione. L'Agenzia è considerata il responsabile del trattamento della banca dati UE e ha la responsabilità di evitare duplicazioni superflue tra tale banca dati UE e le banche dati EudraCT e Eudravigilance. La banca dati UE contiene i dati e le informazioni presentati a norma del presente regolamento. La banca dati UE identifica ciascuna sperimentazione clinica con un numero UE della sperimentazione unico. Il promotore fa riferimento a tale numero UE della sperimentazione in qualsiasi successiva comunicazione relativa o riferita a tale sperimentazione clinica.*
- 2. L'istituzione della banca dati UE consente alle autorità competenti degli Stati membri interessati di cooperare, per quanto necessario, all'applicazione del presente regolamento e di effettuare ricerche di specifiche sperimentazioni cliniche. Facilita inoltre la comunicazione tra i promotori e gli Stati membri interessati e consente ai promotori di richiamare precedenti domande di autorizzazione a una sperimentazione clinica o a una modifica sostanziale. Consente altresì*

⁵⁹ GSK to publish clinical trial data for drugs. The Independent, 10 settembre 2014.

ai cittadini dell'Unione di avere accesso a informazioni cliniche riguardanti i medicinali. A tal fine, tutte le informazioni contenute nella banca dati UE sono in un formato di agevole consultazione, tutti i dati collegati sono raggruppati mediante il numero UE della sperimentazione e collegamenti ipertestuali mettono in relazione dati e documenti affini presenti nella banca dati UE e in altre banche dati gestite dall'Agenzia (...).

Viene resa obbligatoria la pubblicazione, entro un anno dalla conclusione ed indipendentemente dall'esito, di una sintesi dei risultati sulla banca dati UE, accompagnata da una versione rivolta ai non addetti ai lavori che agevoli la comprensione da parte del pubblico più ampio possibile⁶⁰. La pubblicazione dei dati grezzi rimane invece su base volontaria, aumentando così il rischio di pubblicazione selettiva dei risultati positivi o di omissione della pubblicazione di risultati negativi o inconcludenti⁶¹.

Emblematica è la vicenda, piuttosto recente, del farmaco Tamiflu, prodotto dalla casa farmaceutica Roche, contenente il principio attivo oseltamivir (approvato dalla FDA nel 1999 per uso su soggetti adulti). Il medicinale ha azione antivirale e viene utilizzato per la prevenzione ed il trattamento dell'influenza⁶².

Nel 2009, in previsione della pandemia influenzale causata dal virus H1N1, ed in accordo con il piano stabilito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, gli Stati Uniti d'America organizzano l'approvvigionamento del farmaco per una cifra di circa 1,5 miliardi di dollari⁶³. Il Tamiflu, infatti, può essere utilizzato anche a scopo preventivo, dal momento che il vaccino non è in quel momento disponibile.

⁶⁰ Regolamento (UE) N.536/2014 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 aprile 2014, art.37.

⁶¹ Zhao-Xiang Bian, Tai-Xiang Wu, Legislation for trial registration and data transparency. *Bian and Wu Trials* 2010, 11:64.

⁶² EMA/506592/2012
EMA/H/C/000402

⁶³ P.Doshi et al., The Imperative to Share Clinical Study Reports: Recommendations from the Tamiflu Experience. *PLoS Medicine*, April 2012 , Volume 9, Issue 4, e1001201

Inoltre, secondo dati fondati su una metanalisi risalente al 2003 che incrociava i risultati di dieci studi clinici randomizzati condotti negli anni'90 dalla casa farmaceutica, oseltamivir è in grado di ridurre i tempi di ospedalizzazione, le complicanze al tratto respiratorio inferiore e la mortalità.

Quando ad un ricercatore viene richiesto di aggiornare i dati della Cochrane Collaboration's review, la Roche gli propone di firmare un accordo di non divulgazione. Ottenendo un rifiuto, l'azienda inizia a temporeggiare e non fornisce quanto richiesto.

Per questo motivo il British Medical Journal inizia una campagna per chiedere alle case farmaceutiche di rendere pubblici i dati sul Tamiflu⁶⁴. Tali risultati sono stati resi pubblici solo nel 2013.

⁶⁴ D.Payne, Tamiflu: the battle for secret drug data. BMJ 2012;345:e7303 doi: 10.1136/bmj.e7303.

5. Il ruolo dei comitati etici

I Comitati Etici nascono negli anni '60 del secolo scorso negli Stati Uniti, originariamente allo scopo di dare risposte a dilemmi etici di particolare gravità nell'ambito della pratica clinica. Successivamente le funzioni di questi organismi vengono estese alla protezione dei soggetti partecipanti alle sperimentazioni cliniche, tramite la revisione di protocolli e la formulazione di pareri vincolanti.

Hanno poi una graduale diffusione anche in ambito europeo: in Germania nei primi anni '70, in Francia ed in Italia negli anni '80. Nel nostro Paese viene inoltre istituito, nel 1990, il Comitato Nazionale per la Bioetica.

Il Comitato Etico è definito come *una struttura indipendente (una Commissione o un Comitato di revisione dell'istituzione, regionale, nazionale o sovranazionale), costituita da medici e membri non medici con la responsabilità di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti coinvolti in uno studio clinico e di fornire pubblica garanzia di tale protezione. Tale struttura è responsabile, tra l'altro, di effettuare la revisione e di dare l'approvazione/il parere favorevole relativamente al protocollo di studio, alla idoneità del/gli sperimentatore/i, delle strutture, dei metodi e del materiale da impiegare per ottenere e documentare il consenso informato dei partecipanti allo studio clinico*^{65 66}.

Il parere espresso dal Comitato Etico in merito ad una sperimentazione è vincolante⁶⁷ ai fini dell'inizio della stessa.

Accanto alla funzione primariamente definita della garanzia nei confronti dei partecipanti alla sperimentazione, ne vengono attribuite altre da parte del successivo Decreto Ministeriale del 12 maggio 2006: esso conferisce una nuova duplice funzione, consultiva e di formazione.

⁶⁵ D.M. 15 luglio 1997. Recepimento delle linee guida dell'Unione europea di buona pratica clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali. Pubblicato nella G.U. 18 agosto 1997, n. 191, S.O., All.1, par. 1.27.

⁶⁶ Si veda anche per la definizione il D.Lgs. 211/03, art.2.

⁶⁷ D.M. 12 maggio 2006, art.7.

La prima si attua in relazione alle questioni etiche connesse con le attività scientifiche ed assistenziali, la seconda è correlata con la promozione e la formazione su questioni bioetiche rivolta al personale sanitario⁶⁸.

Per quanto riguarda il tema della pubblicazione dei dati sperimentali, il Comitato Etico ha il compito di analizzare i contratti stipulati con i promotori, e di assicurarsi che venga rispettato il diritto alla diffusione dei risultati. Quanto all'effettivo seguito che questo proposito può avere, da parte dell'organismo non c'è modo di imporne il rispetto, in quanto, come già discusso in precedenza, il proprietario dei dati gode di ampi poteri su di essi.

A parte quanto affermato dal Regolamento (UE) 536/2014, non ancora entrato in vigore, riguardo l'obbligo di pubblicazione di una sintesi dei dati nella banca dati EudraCT, al momento non sussistono altri doveri da parte della figura dello sponsor, e non sussistono altri poteri per il Comitato Etico, se non quello legato all'attività di monitoraggio.

⁶⁸ D.M. 12 maggio 2006, art.3.

6. Promuovere la pubblicazione dei risultati e la trasparenza

Una delle campagne più importanti ed attive per promuovere la pubblicazione dei dati sperimentali, AllTrials, nasce da un'idea di Ben Goldacre, medico britannico, che, dopo aver scritto il libro "Bad Science" allo scopo di mettere in luce alcuni aspetti critici delle tematiche legate alla pubblicazione, ed in collaborazione con l'associazione Sense about Science⁶⁹, Fiona Godlee, direttore del British Medical Journal e Sir Iain Chalmers, co-fondatore della Cochrane Library, inizia una battaglia per ottenere la pubblicazione dei dati di tutte le sperimentazioni e la trasparenza nella loro diffusione.

Tutto parte dall'invio di una lettera di protesta all'EMA⁷⁰, sottoscritta da circa 50 persone che si sono sottoposte a sperimentazioni cliniche delle quali non hanno poi avuto la possibilità di vedere gli esiti, che denuncia, oltre a questo, anche la mancata pubblicazione dei dati in più del 50% degli studi clinici condotti a livello mondiale⁷¹.

La risonanza e l'impatto mediatico dell'evento sono notevoli: nel 2013 viene aperto un sito internet nel quale si chiede a chiunque sia sensibile alla tematica proposta di firmare una petizione per chiedere la registrazione di tutti gli studi e la diffusione di tutti i dati delle sperimentazioni cliniche, anche di quelle condotte in passato.

I promotori sostengono che nel primo mese di attività gli aderenti siano più di 20.000. Attualmente il sito ne registra circa 87.500.

Ancor più importante è però la mossa di una grande azienda farmaceutica, la GSK⁷², che dichiara la propria intenzione di aderire firmando per All Trials, insieme a molte istituzioni e fondazioni⁷³ che sostengono la causa.

Un' iniziativa di diversa origine è COPE (*Committee on Publication Ethics*), che nasce nel 1997 nel Regno Unito, a partire da un gruppo di editori, appartenenti a diversi ambiti accademici, interessati allo sviluppo ed alla

⁶⁹ <http://www.senseaboutscience.org/>

⁷⁰ La fonte di questa ricostruzione è il sito www.alltrials.net

⁷¹ Si veda anche: R.Chen et al., Publication and reporting of clinical trial results: cross sectional analysis across academic medical centers. *BMJ* 2016;352:i637.

⁷² GSK to publish clinical trial data for drugs. *The Independent*, 10 settembre 2014

⁷³ <http://www.wellcome.ac.uk/News/Media-office/Press-releases/2016/WTP060169.htm>

promozione delle tematiche correlate all'etica della ricerca scientifica "sul campo", ispirandosi ai principi di trasparenza e di buona pratica nella pubblicazione.

Gli aderenti al comitato si impegnano a seguire il Codice di condotta e le linee guida proposte, verificando grazie a strumenti come l'audit la propria aderenza ad essi.

COPE si occupa di fornire consulenze ad editori o direttori di riviste che si trovino ad affrontare dilemmi etici, posti ad esempio da casi di cattiva condotta nella sperimentazione o nella pubblicazione.

Favorisce, a questo scopo, la segnalazione di eventuali violazioni delle pratiche corrette alle autorità regolatorie competenti.

Inoltre si occupa della formazione, grazie all'istituzione di una piattaforma elettronica di apprendimento con lezioni riguardanti diverse tematiche inerenti l'etica della pubblicazione, ed alla promozione di seminari.

Gli iscritti al comitato si impegnano a rispettare il codice etico e le linee guida proposte per gli editori.

Conclusioni

La promozione dell'integrità nella ricerca sperimentale e nella pubblicazione dei dati mira a portare benefici a livello di salute pubblica, consentendo di favorire l'appropriatezza della cure prestate ai pazienti, ma anche di rendere più efficace il processo decisionale del medico.

I documenti fondamentali dell'etica clinica, che tutelano la salute e la vita dei soggetti partecipanti e definiscono il corretto comportamento dello sperimentatore e le normative prodotte, che su di essi si fondano, non possono essere sufficienti se non supportati da una cultura improntata al rispetto della buona pratica.

Le recenti leggi promosse, regolando in maniera sempre più rigorosa la sperimentazione clinica sull'uomo, non sono ancora sufficienti ad incrementare fino a rendere completa la pubblicazione dei dati. Certamente a rendere particolarmente complessa la trattazione di questa questione contribuiscono in modo determinante i diritti delle aziende farmaceutiche su di essi, tuttavia non sarebbe corretto attribuire completamente a questo la mancata risoluzione del problema.

Le carenze normative, universalmente individuabili, devono essere riparate dai legislatori; non possono essere colmate da iniziative popolari o private, che pure stanno ottenendo un successo persino maggiore, ed il cui impatto sull'opinione pubblica dimostra un'attenzione al problema talmente elevata da spingere alcune tra le aziende farmaceutiche più importanti ad aderire, se non per "buona volontà", almeno per questioni di immagine.

BIBLIOGRAFIA

- Buccelli, C. (a cura di). Aspetti etici della sperimentazione biomedica. Evoluzione, criticità, prospettive. UNESCO Chair in Bioethics. Comitato Etico Università Federico II. Ottobre 2015.
- WMA Declaration of Helsinki-Ethical principles for medical research involving human subjects. Fortaleza, 2013.
- EMA/506592/2012 (EMA/H/C/000402).
- Direttiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 4 aprile 2001 concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati Membri relative all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica dei medicinali ad uso umano (D.Lgs. 211/03).
- D.M. 12 maggio 2006.
- Regolamento(UE) N. 536/2014 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 aprile 2014.
- Codice di Deontologia Medica, 2014.
- Codice Penale.
- R.D. 1127/1939 successive modifiche.
- D.M. 15-07-1997. Recepimento delle linee guida dell'Unione europea di buona pratica clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali. Pubblicato nella Gazz. Uff. 18 agosto 1997, n. 191.
- D.Lgs. 30/2005. Codice dei diritti di proprietà industriale.
- Decreto Ministeriale 28 luglio 2009 n. 89.
- D.M. 8 febbraio 2013.
- Regione Lombardia: D.G.R.1818 del 6 marzo 2012.
- AIFA, La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia, 14° rapporto nazionale 2015.
- Comitato Nazionale per la Bioetica. La sperimentazione dei farmaci. 17 novembre 1992.

- Comitato Nazionale per la Bioetica. Orientamenti per i Comitati Etici in Italia. 13 luglio 2001.
- Comitato Nazionale per la Bioetica. Conflitti d'interesse nella ricerca biomedica e nella pratica clinica. 8 giugno 2006.
- Codice etico dell'Università degli Studi dell'Insubria. Emanato con D.R. Rep. n. 705/2012 del 14/06/2012. Entrato in vigore il 29/06/2012.
- Regolamento di Ateneo per l'Integrità scientifica nella ricerca, allegato al DR/2015/2799 del 31/07/2015. Università Federico II, Napoli.
- E.Von Elm et al., Publication and non-publication of clinical trials: longitudinal study of applications submitted to a research ethics committee. *Swiss Medical Weekly*, 2008;138(13-14): 197-203.
- J.Pich et al., Role of a research ethics committee in follow-up and publication of results. *The Lancet*, Vol 361. March 22, 2003
- A.Blumle et al., Fate of Clinical Research Studies after Ethical Approval - Follow-Up of Study Protocols until Publication. *PLoS One* February 2014, Volume 9, Issue 2.
- E.Decullier, V.Lhéritier, F.Chapuis, Fate of biomedical research protocols and publication bias in France: retrospective cohort study. *BMJ*, doi:10.1136/bmj.38488.385995.8F
- S.G.Post, The echo of Nuremberg: Nazi data and ethics. *Journal of Medical Ethics*, 1991,17, 42-44.
- R.L.Berger, Ethics in scientific communication. *Journal of Medical Ethics*, 1994; 20: 207-211.
- E.R.Ezeome, C.Simon, Ethical problems in conducting research in acute epidemics: the Pfizer meningitis study in Nigeria as an illustration. *Developing World Bioethics* Vol.10 Number 1 2010 pp. 1-10.
- Per il Contenzioso di Kano e le tematiche etiche ad esso correlate:
 - <http://www.washingtonpost.com/wp-dyn/content/article/2006/05/06/AR2006050601338.html>
 - http://www.washingtonpost.com/wp-srv/world/documents/Clinical_Trial_Report.pdf

- <http://www.washingtonpost.com/wp-dyn/content/article/2009/07/30/AR2009073001847.html>
 - <http://www.washingtonpost.com/wp-dyn/content/article/2008/10/01/AR2008100101376.html?sid=ST2008100101390>.
 - The Constant Gardener (2005). Film di Fernando Meirelles, con Ralph Fiennes, Rachel Weisz.
 - Report of the Investigation Committee on the clinical trial on trovafloxacin (Trovan) by Pfizer, Kano, 1996. Federal Ministry of Health, Nigeria 2001.
- Glickman SW et al., Ethical and scientific implications of the globalization of clinical research. The New England Journal of Medicine 2009 Feb 19;360(8):816-23.
 - Lorenzo C. et al., Hidden risks associated with clinical trials in developing countries. Journal of Medical Ethics, Vol. 36, No. 2 (February 2010), pp. 111-115.
 - Mabunda G., Ethical Issues in HIV Research in Poor Countries. Journal of Nursing Scholarship Second Quarter 2001.
 - Jacqui Wise, Pfizer accused of testing new drug without ethical approval. BMJ Volume 322, 27 January 2001.
 - G. Helgesson, Scientific authorship and intellectual involvement in the research: Should they coincide?. Medicine, Health care and Philosophy (2015) 18:171-175.
 - K. Moustafa, The disaster of the Impact Factor. Science and Engineering Ethics (2015): 139-142.
 - C. Ferguson, The peer-review scam. Nature, Vol. 515, 27 november 2014.
 - U. Jaffer, A.E.P. Cameron, Deceit and fraud in medical research. International Journal of Surgery (2006) 4, 122-126.
 - R. Dobson, Science: doctoring the evidence. Independent 9 agosto 1998. <http://www.independent.co.uk/arts-entertainment/science-doctoring-the-evidence-1170688.html>

- M.K. Cho et al., Strangers at the Benchside: Research Ethics Consultation, The American Journal of Bioethics, 8:3, 4-13
- D.Poldermans et al., The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. The New England Journal of Medicine, Volume 341 n.24.
- N.Hawkes, Use of β blockers during surgery may have caused 10.000 deaths in the UK. BMJ 2013;347:f4914 doi: 10.1136/bmj.f4914
- Publish or perish, Nature, 21 May 2015, Vol.521.
- G.Mowatt et al., Prevalence of honorary and ghost authorship in Cochrane reviews. Journal of American Medical Association, June 5, 2002- Vol.287, n.21.
- A.Flanagin et al., Prevalence of articles with honorary authors and ghost authors in peer-reviewed medical journals. Journal of American Medical Association, July 15 1998- Vol.280, n.3.
- M.Hvisendahl, China's publication bazaar. Science vol.342, 29 november 2013.
- Ferric C. et al., Misconduct accounts for the majority of retracted scientific publications. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, Vol. 109, No.42 (October 16, 2012), pp. 17028-17033.
- A.J.Wakefileld, Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. The Lancet, Vol 351, February 28, 1998.
- N.Nosengo, RicerCopoli. L'Espresso, 1 marzo 2013.
- C.Yukha, Predatory Publishing: What Authors, Reviewers, and Editors Need to Know. Biological Research for Nursing 2015, Vol. 17(1) 5-7.
- GSK to publish clinical trial data for drugs. The Independent, 10 settembre 2014.
- Zhao-Xiang Bian, Tai-Xiang Wu, Legislation for trial registration and data transparency. Bian and Wu Trials 2010, 11:64.

- P.Doshi et al., The Imperative to Share Clinical Study Reports: Recommendations from the Tamiflu Experience. *PLoS Medicine*, April 2012 , Volume 9, Issue 4, e1001201
- D.Payne, Tamiflu: the battle for secret drug data. *BMJ* 2012;345:e7303 doi: 10.1136/bmj.e7303.
- R.Chen et al., Publication and reporting of clinical trial results: cross sectional analysis across academic medical centers. *BMJ* 2016;352:i637.
- B.Mintzes et al., Clinical trial transparency: many gains but access to evidence for new medicines remains imperfect. *British Medical Bulletin*, 2015, 116:43–53 doi: 10.1093/bmb/ldv042
- M.M.Mello et al., Preparing for Responsible Sharing of Clinical Trial Data. *The New England Journal of Medicine*, 369;17.
- M.Schein, A Dissenting Opinion and Perspective on “Gift Authorship”. *World Journal of Surgery* (2011) 35:222–223.
- American Chemical Society, Ethical Guidelines to Publication of Chemical Research, 2015.
- J.Neuberger, Authorship and Ghost Writers. *Transplantation*, Volume 91, Number 1, January 15, 2011.
- S.B.Bavdekar, Authorship issues. *Lung India*. 2012 Jan-Mar; 29(1): 76–80.
- K.L.Woolley et al., Time to Finger Point or Fix? An Invitation to Join Ongoing Efforts to Promote Ethical Authorship and Other Good Publication Practices. *The Annals of Pharmacotherapy*, 2013 July/August, Volume 47: 1084-87.
- P.C.Gøtzsche et al., Ghost Authorship in Industry-Initiated Randomised Trials. *PLoS Medicine*, January 2007, Volume 4, Issue 1, e19.
- D.K.Flaherty, Ghost- and Guest-Authored Pharmaceutical Industry–Sponsored Studies: Abuse of Academic Integrity, the Peer Review System, and Public Trust. *The Annals of Pharmacotherapy*, 2013 May, Volume 47, 1081-83.
- J.W.Jones, and L.B.McCullough, Is a gift authorship really a gift authorship?. *Journal of Vascular Surgery*, Volume 61, Number 4, 1092-93.

- R.A.Kornhaber, Ongoing ethical issues concerning authorship in biomedical journals: an integrative review. *International Journal of Nanomedicine*, 2015;10 4837–4846.
- V.Barbour, Perverse incentives and perverse publishing practices. *Science Bulletin* (2015) 60(14):1225–1226.
- COPE. Code of conduct and best practice guidelines for journal editors. 2011.
- A.S.Kesselheim, A Randomized Study of How Physicians Interpret Research Funding Disclosures. *The New England Journal of Medicine* 367;12, september 20, 2012.
- B.Brembs et al., Deep impact: unintended consequences of journal rank. *Frontiers in Human Neuroscience* June 2013, Volume 7, Article 291.
- H.L.Tubbs-Cooley et al., Issues in Research Integrity: Deciding What Is Mine, Yours, and Ours. *Journal of Pediatric Health Care*. (2012) 26, 370-373.
- A.Cartabellotta, Occultare i risultati dei trials clinici rappresenta la violazione di un obbligo scientifico, etico e morale. *Evidence* 2013; 5(4): e1000039.
- N.H.Steneck, Why Misconduct Trumps Patient–Therapist Confidentiality and Ways to Avoid the Disclosure Dilemma. *The American Journal of Bioethics*, 13(10): 73–74, 2013.

Ringraziamenti

Grazie al Prof. Mario Picozzi, mio Tutor in questo Dottorato, per la sua guida e il suo supporto, che non mi ha mai fatto mancare.

Grazie alla Dott.ssa Elena Ferioli per la sua presenza, e soprattutto per i suoi consigli, sempre saggi e preziosi.

Grazie alla Dott.ssa Viviana Cislighi, collega ed amica, per tutto quello che abbiamo condiviso in questi tre anni.

Grazie ai colleghi Dottorandi, per il tratto di strada percorso insieme.

Grazie al Prof. Marco Cosentino, ed alle Dott.sse Giovanna Monina, Maristella Ghiringhelli e Raissa Mariani della Farmacia dell'Azienda Ospedaliera S. Antonio Abate di Gallarate, per la collaborazione e l'aiuto grazie ai quali è stato possibile realizzare il mio lavoro di ricerca.