

DEONTOLOGIA MEDICA
LE SFIDE EMERGENTI

a cura di Pier Mannuccio Mannucci

© 2006 Fondazione Aventis

Redazione: Patrizia Romano

Progetto grafico e impaginazione: Fiorella Foglia

ISBN 88-7993-115-6



Alessandro Liberati

Agenzia Sanitaria Regionale - Regione Emilia Romagna
Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

LE RESPONSABILITÀ NEI CONFRONTI DEL PAZIENTE, DEL SISTEMA SANITARIO, DELLA SCIENZA

Migliaia di pazienti si sottopongono ai disagi (reali) ed ai vantaggi (potenziali) di una sperimentazione clinica, spinti dalla speranza individuale di avere accesso ad una terapia un po' migliore dell'esistente, e da quella altruistica di contribuire a produrre informazioni che saranno utili ad altri pazienti che, dopo di loro, saranno curati per la stessa malattia.

È da un po' di tempo ormai che la lettura dei protocolli di ricerca suscita perplessità, sconforto e, francamente, anche rabbia. Sembra proprio che chi finanzia la ricerca clinica, e i medici che ne sono gli esecutori/realizzatori, abbiano perso più o meno completamente di vista ciò che dovrebbe essere molto semplice. Sembra cioè che industria farmaceutica e ricercatori non ricordino più che il fine principale della ricerca clinica deve essere quello di produrre conoscenze utili per l'assistenza ai pazienti. Non si tratta di citare qualche isolata denuncia, vista la mole di letteratura al proposito¹. Oggi la metodologia della ricerca clinica ci permette di anticipare ciò che possiamo o non possiamo ottenere da uno studio clinico. Non nel senso di sapere in anticipo se il trattamento o l'intervento oggetto di sperimentazione funzionerà, visto che proprio questo è il motivo per cui facciamo lo studio. Quanto piuttosto perché la metodologia ed il disegno di studio che scegliamo condiziona la possibilità di rispondere o meno in modo affidabile alla domanda di partenza.

Se per la domanda che lo studio dichiara di voler affrontare sono già disponibili risposte affidabili, se lo studio non dice quanti pazienti vuole reclutare o se prevede di arruolarne un numero troppo piccolo, se non è chiara la rilevanza clinica del-

l'end point che si vuole misurare, se lo studio può essere interrotto (e magari non pubblicato) perché chi lo finanzia ritiene che sia meglio far così anche senza precisare il perché, dobbiamo legittimamente essere preoccupati già prima di approvare un protocollo.

Dobbiamo cioè chiederci se sia etico investire risorse umane, economiche e strutturali, e convincere i pazienti ad impegnare il proprio tempo ed il proprio corpo, in un progetto che non cambierà la durata e la qualità della loro vita, e nemmeno quella dei pazienti che verranno dopo di loro².

È questa la domanda attorno alla quale ruota – a mio modo di vedere – tutto il dibattito sulla dimensione etica delle sperimentazioni cliniche che vorrei approfondire in questo scritto. Cercando di capire quali sono le ragioni più macroscopiche: a) dello "scivolamento etico" che caratterizza i comportamenti di chi finanzia e di chi partecipa direttamente alla ricerca; b) dell'isolamento sostanziale nel quale operano i comitati etici; c) dello scarso impegno dei servizi sanitari nel sostegno alla ricerca; d) della difficoltà di coinvolgere i pazienti nella prioritizzazione della ricerca e di garantire una reale partecipazione informata.

Tutto ciò, allo scopo di porre nuovamente al centro della discussione sull'eticità delle sperimentazioni cliniche una visione integrata delle prospettive del paziente, del sistema sanitario e delle regole del mondo scientifico e combattere con forza la (falsa) separazione tra dimensione bioetica e scientifica corroborata dall'illusione che l'etica possa essere immune dagli effetti confondenti del mercato, dai conflitti di interesse e dai limiti culturali delle politiche sanitarie³.

Esame microscopico

¹ T. BODENHEIMER, *Uneasy alliance: clinical investigators and the pharmaceutical industry*, «N Engl J Med» 2000, 342, pp. 1539-44; M. ANGELL, *Is Academic medicine on sale?*, «N Engl J Med» 2000, 342, pp. 1516-18; M. M. MELLO, B. R. CLARRIDGE, D. M. STUDDERT, *Academic Medical Centers standards for clinical trial agreement with industry*, «N Engl J Med» 2005, 352, pp. 2202-10; M. ANGELL, *The truth about the drug companies: how do they deceive us and what to do about it*, Random House, New York 2004.

² M. BOBBIO, *Dove è finita la stella polare?*, «Bollettino Informazione sul Farmaco (BIF)» 2004, XI.

³ P. GRECO, *Da Ippocrate al mercato: i paradossi di una transizione*, «Janus» 2005, 17, pp. 10-15.

I L'ETICA DELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE RISPETTO AL PAZIENTE

Il mondo della ricerca clinica sta vivendo una profonda crisi di credibilità soprattutto per quanto riguarda la capacità di tutela degli interessi collettivi e individuali dei pazienti. La parte più illuminata della comunità scientifica ha dato segno di essere consapevole dei pericoli che questa crisi di credibilità comporta tanto che sulle maggiori riviste scientifiche sono comparsi appelli e prese di posizione miranti a risvegliare le coscienze assopite dei ricercatori e dei responsabili del finanziamento della ricerca non commerciale⁴. Fra le diverse cause discusse in questi appelli, quelle più comunemente identificate sono:

- la scarsa trasparenza nella definizione delle priorità;
- la mancanza di autonomia dei ricercatori clinici nei confronti dei propri sponsor;
- l'indebita ingerenza degli interessi commerciali nei problemi dei pazienti;
- la mancanza di fondi per la ricerca indipendente, quella cioè promossa dai ricercatori in prima persona a partire da una verifica dei bisogni assistenziali;
- la scarsa consapevolezza che la ricerca clinica ed epidemiologica è parte integrante dei doveri dei medici quali rappresentanti dei pazienti ogni qualvolta possono contribuire a ridurre le incertezze sull'efficacia degli interventi medici.

Si tratta di questioni che hanno certo una radice strutturale negli insufficienti investimenti pubblici nella ricerca e dovrebbero essere affrontati attraverso profonde trasformazioni delle politiche sanitarie e degli investimenti sociali⁵. Di questo discuterò nella seconda parte di questo capitolo. E tuttavia, fermarsi a questo non ci farebbe cogliere appieno la serietà e complessità del problema. C'è infatti anche una responsabilità collettiva del mondo dei ricercatori clinici, dei componenti dei Comitati Etici (CE) e in ultima analisi dei responsabili delle politiche regionali, nazionali e sovranazionali che non può e non deve essere taciuta. Il fatto che, non infrequentemente, i protocolli di ricerca siano basati su assunzioni ed obiettivi che non sono nel diretto interesse dei pazienti dovrebbe portare a far sì che ognuno per il proprio ruolo si assuma delle responsabilità precise. Il fatto che questo raramente avvenga, e che le condizioni di contesto create attorno ai CE renda questa loro funzione di vigilanza sempre più difficile e problematica, deve essere assunto come una sfida etico-scientifica prioritaria cui operatori e autorità del servizio sanitario nazionale devono essere obbligati a ri-

spondere. Vorrei in questo senso approfondire due temi che sono solitamente affrontati in relazione alle questioni bioetiche nella sperimentazione clinica: a) il significato e peso relativo del consenso informato nella sperimentazione clinica; b) il ruolo che, nella situazione attuale, potrebbero esercitare i CE per meglio tutelare i diritti dei pazienti.

1 Il consenso informato e le sue problematiche

Si diceva in premessa che le motivazioni per le quali una paziente può entrare in una sperimentazione clinica sono essenzialmente due: personale e altruistica.

Se è innegabile che la garanzia della dimensione altruistica dovrebbe derivare dal rispetto delle regole di correttezza scientifica, non ripetitività, trasparenza e disseminazione dei risultati, quella personale trova la sua salvaguardia nella garanzia di una partecipazione realmente informata del soggetto cui viene richiesto di far parte di una sperimentazione.

Diventa centrale quindi il tema dell'informazione e della consapevolezza che il paziente ha quando entra in una sperimentazione clinica⁶.

Il campo delle sperimentazioni cliniche non è solamente uno dei tanti nei quali si pone il problema della informazione e del consenso informato (CI), ma è quello nel quale il CI è stato riconosciuto come fondamentale diritto della persona. Le affermazioni contenute nel Codice di Norimberga e nella Dichiarazione di Helsinki hanno anticipato quello che è oggi diventato uno standard riconosciuto per tutti i trattamenti medici: «[...] Il consenso volontario del soggetto è assolutamente necessario. Ciò significa che la persona coinvolta deve avere la capacità legale di dare il consenso, e deve essere in condizione di esercitare il proprio potere di scelta senza l'intervento di alcun elemento di forza, inganno o costrizione [...]».

Nel contesto di una sperimentazione clinica l'invasione della sfera personale del paziente (e i conseguenti rischi ai quali viene esposto) non ha solo l'obiettivo del miglioramento delle sue condizioni di salute ma anche quello, propriamente conoscitivo, teso a verificare l'efficacia di nuove possibilità terapeutiche i cui effetti non sono ancora del tutto noti.

Se oggi il principio del CI del paziente dovrebbe costituire la regola per qualunque decisione clinica assunta nell'ambito della normale attività assistenziale, l'inserimento in uno studio clinico deve, a maggior ragione, essere giustificato da una esplicita volontà del soggetto. Infatti l'ar-

ruolamento del paziente in uno studio clinico costituisce, da una parte, una decisione clinica sul trattamento, dall'altra la decisione di "utilizzare", a fini di miglioramento delle conoscenze, l'esperienza assistenziale di quel paziente al di là del suo interesse personale. Esattamente come dovrebbe avvenire per l'informazione che deve essere fornita in occasione di qualsiasi decisione terapeutica, è assolutamente necessario che il paziente sappia qual è al momento la terapia standard, e quale trattamento riceverebbe qualora decidesse di non entrare nello studio sperimentale (e che comunque riceverà, con una probabilità del 50%, se lo studio nel quale accetterà di entrare sarà comparativo randomizzato). Oltre a queste informazioni generali il soggetto dovrebbe poter trovare risposta ad una serie di domande:

1. quali sono gli obiettivi? (verificare se si migliora la sopravvivenza o qual è la tossicità di un intervento)
2. è previsto un gruppo di controllo?
3. saranno necessari esami/test aggiuntivi rispetto a quanto si farebbe normalmente?;
4. quali sono i suoi diritti rispetto alla possibilità di entrare ed uscire dallo studio?

Sin qui ciò che viene comunemente accettato, anche se non infrequentemente, nella pratica non completamente realizzato⁷. Tanto che recentemente Oxman et al.⁸ hanno provocatoriamente proposto una lista dei possibili "consensi informati" (quello "commerciale", quello "accademico", quello dell'"imbonitore", ecc.) che dovrebbero essere fatti leggere e firmare ai pazienti se volessimo essere davvero onesti quando li invitiamo a partecipare a studi assai discutibili sul piano etico-scientifico.

Il particolare collegamento, anche storico, che esiste tra CI e sperimentazione clinica non deve tuttavia portare a sopravvalutare il peso relativo che esso deve avere nel contesto della valutazione complessiva dell'eticità di una sperimentazione. I presupposti e la giustificazione della sperimentazione sotto il profilo etico-scientifico

precedono infatti il momento dell'informazione e del consenso del paziente. In altri termini, scientificità e CI rappresentano due dimensioni distinte, con una precisa gerarchia nella quale il secondo non sussiste in assenza della prima. Per dirlo più chiaramente, il CI non rende eticamente legittima una sperimentazione che è infondata per altri motivi e, di converso, una sperimentazione corretta sul piano etico-scientifico non può essere giustificata in assenza di una corretta informazione.

Dir questo non significa nascondersi la realtà. Che cioè l'informazione completa ad un paziente che entra in uno studio clinico controllato e randomizzato può porre grosse difficoltà al punto che, in alcune situazioni, l'informazione piena può anche essere impossibile, o non consigliabile. Emblematico il dibattito che si è generato attorno ai modi scelti per la informazione al paziente nello studio del gruppo GISSI sull'efficacia del trattamento trombolitico nella fase acuta dell'infarto del miocardio⁹ rispetto ad analoghi studi condotti negli USA. L'importanza degli aspetti formali del CI non devono essere enfatizzati e l'idea che esso sia la "questione etica" più importante in una sperimentazione clinica può essere fuorviante. La validità del CI passa infatti attraverso la piena ed esplicita assunzione di responsabilità rispetto al contenuto del protocollo sperimentale e ne definisce anche i requisiti di contenuti e la migliore collocazione temporale nel processo assistenziale. Quando il paziente non è in grado di assumere decisioni in modo autonomo, la miglior forma di garanzia del CI è quella di esplicitare le ragioni delle decisioni da parte di chi si assume la responsabilità etica e scientifica della sperimentazione.

Tutte queste considerazioni ci rimandano ad una riflessione su quanto le difficoltà che oggi incontriamo in questo campo derivino dall'"estraneità" stessa del concetto di sperimentazione nella quale la società viene fatta vivere. Una società nella quale viene trasmessa una idea deterministica e non probabilistica della natura

⁴ F. DAVIDOFF, C. D. DE ANGELIS, J. M. DRAZEN, *Sponsorship, Authorship and Accountability*, «N Engl J Med» 2001, 345, pp. 825-827; E. EMANUEL, D. WENDLER, G. GRADY, *What makes clinical Research ethical?*, «JAMA» 2000, 283, pp. 2701-2711; *World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*, Edinburgh, World Medical Association General Assembly, 2000.

⁵ S. GARATTINI, A. LIBERATI, *The risk of bias by omitted research*, «Br Med J» 2000, 321, pp. 845-846.

⁶ A. SANTOSUOSSO (a cura di), *Il consenso informato*, Raffaello Cortina, Milano 1996.

⁷ Ivi.

⁸ A. OXMAN, I. CHALMERS, D. L. SACKETT, *A practical guide to informed consent to treatment*, «Br Med J» 2001, 323, pp. 1464-1466.

⁹ E. GERACI, *GISSI and informed consent*, «G Ital Cardiol» 1992, 22, p. 1243; G. TOGNONI, E. GERACI, *Approaches to informed consent*, «Control Clin Trials» 1997, 18, pp. 621-627.



Un medico dà spiegazioni al paziente sulla terapia

della ricerca e della scienza. Un'idea che finisce per attribuire al termine "sperimentazione" una connotazione negativa e che determina enormi difficoltà nel far comprendere che la sperimentazione dovrebbe essere parte integrante della normale assistenza erogata dai servizi sanitari. La necessità di informare il singolo paziente si pone quindi in maniera tanto più forte, e al tempo stesso più complessa, quanto meno l'opinione pubblica è informata dai mezzi di comunicazione o formata (dalla scuola, dal lavoro, ecc.) sul modo con il quale si sviluppa e procede la scienza e la ricerca clinica¹⁰.

Un soggetto che "diventa paziente", ed arriva da "cittadino informato" al momento in cui gli viene richiesto di partecipare ad una sperimentazione clinica, sarà meno stupito e sconcertato dalla richiesta di entrare in un trial se sa che questo è nel novero delle cose. Se non si aspetta, cioè, che per tutte le malattie ed i problemi esista una scienza che sa già le risposte. Se è preparato all'idea che sperimentazione è il modo normale della scienza di progredire e che mancanza di risposte certe da parte della medicina non è sinonimo di ignoranza. Ma questo diventa assai più difficile nel contesto di una medicina che si presenta sempre più foriera di certezze, di terapie ed interventi personalizzati. Al paziente nato all'ombra di questa medicina l'idea che si debba sperimentare suona come una strana necessità, più suggestiva di pressapochismo e scarsa deontologia professionale – "vogliono sperimentare sulla sua pelle..." – che di un modo onesto di affrontare esplicitamente le situazioni di incertezza.

Che le questioni siano complesse e richiedano cambiamenti radicali nel modo di pensare il rap-

porto tra mondo scientifico e società è testimoniato dal fatto che non bastano soluzioni tecniche per le difficoltà di comunicazione tra mondi che vivono in logiche diverse. Basta vedere il successo assai modesto che hanno avuto proposte tecniche di rendere più accettabili e vendibili concetti come quello di randomizzazione¹¹.

2 Quale ruolo devono avere i comitati etici nella tutela del paziente?

Non vi è dubbio che la tutela del consenso e dalla partecipazione informata alla sperimentazione clinica è una delle maggiori responsabilità dei Comitati Etici (CE) che hanno il compito di approvare ed autorizzare la esecuzione di una ricerca in un particolare ospedale o azienda sanitaria. Sin dalla loro istituzione essi sono stati pensati per garantire la partecipazione informata alla ricerca e per valutare qualità metodologica e rilevanza della ricerca clinico/epidemiologica. Preoccupa tuttavia la mancanza di prove empiriche che i CE siano stati davvero efficaci nel perseguire questo obiettivo dichiarato, ed è stato recentemente rilevato come non vi siano prove affidabili neppure del fatto che essi siano stati capaci di garantire un consenso realmente informato da parte di coloro che partecipano ad una ricerca¹². Con la crescita degli interessi commerciali nella sperimentazione clinica sui farmaci, e la conseguente possibilità di colossali profitti economici, l'operato dei CE deve essere maggiormente critico e in grado di prendere in considerazione le motivazioni e le implicazioni delle domande che sono alla base dei progetti di ricerca. È evidente a

tutti che con il diffondersi di studi multicentrici, pianificati con costi elevatissimi dall'industria farmaceutica per includere migliaia di pazienti, concludersi nel più breve tempo possibile per produrre informazioni immediatamente utilizzabili a scopi regolativi e di marketing, di fronte ai CE si sono materializzate sfide e compiti molto complessi. Che sono resi ancor più difficili dalla mancanza di accordo su quali siano i confini del ruolo di tutela che i CE devono esercitare nei confronti dei pazienti. Molti, infatti, considerano ancora che il compito dei CE debba essere limitato ai problemi di salvaguardia del consenso informato relativamente ai protocolli di ricerca e non essere invece più ampio, comprendendo la valutazione degli aspetti scientifici e clinici fondamentali dei progetti di ricerca. Secondo altri invece ai CE avrebbero un mandato più ampio che va dalla valutazione degli aspetti essenziali della ricerca (obiettivi, assenza di ridondanza, rilevanza clinica e probabilità di realizzare gli scopi prefissati) alla verifica della accettabilità dei rapporti tra sponsor e sperimentatori così come vengono regolamentati nei contratti, soprattutto a proposito di questioni come la garanzia che gli sperimentatori abbiano la possibilità di pubblicare e diffondere, senza vincoli o restrizioni, i risultati delle ricerche¹³.

In questo contesto vi sono – come recentemente sottolineato in un articolo di rilettura critica dell'attività dei CE¹⁴ – almeno sette criticità nel disegno delle sperimentazioni cliniche che oggi rappresentano altrettante *open questions* circa la capacità dei CE di svolgere tale compito.

- Quando è consentito ed appropriato l'uso del placebo?
- Cosa fare con gli studi di equivalenza o di non inferiorità?
- Come definire il gruppo di controllo in una sperimentazione clinica?
- Quali i requisiti fondamentali per la scelta degli end point?
- Come comportarsi di fronte ai vincoli alla pubblicazione dei dati?

- Come reagire agli studi "carciofo" (tanti centri e pochissimi pazienti)?
- Come evitare che gli studi siano cambiati in corso d'opera?

L'uso del placebo

L'uso del placebo al posto di un farmaco attivo è ovviamente vantaggioso per lo sponsor di uno studio in quanto aumenta la possibilità che il nuovo farmaco sperimentale appaia efficace. L'uso del placebo non dovrebbe invece mai essere giustificato in tutte quelle situazioni terapeutiche nelle quali esiste una alternativa terapeutica efficace disponibile. Sono equipaggiati i CE ad affrontare questo problema?

Gli studi di equivalenza e di non inferiorità

Il disegno di uno studio deve avere l'obiettivo di mostrare la superiorità di un trattamento rispetto al miglior trattamento disponibile per la stessa indicazione terapeutica. Tuttavia, negli ultimi anni si è andata invece affermando la "moda" dei cosiddetti studi di "equivalenza" o di "non inferiorità". La ricerca commerciale si è quindi orientata, dal cercare farmaci/interventi più attivi, a cercare sostanze che abbiano un effetto simile o non peggiore di quelle già disponibili. Ma stabilire i limiti quantitativi delle differenze entro le quali si dichiara che il trattamento è "equivalente" o comunque "non inferiore" è molto complesso. Qual è la differenza che è importante non perdere di vista quando si parla di un trattamento potenzialmente "salvavita"? È del 10%, del 5% o anche del 2%? Si tratta di domande che dovrebbero allertare soprattutto la coscienza di quei CE che pensano che il loro maggior dovere sia vigilare sulla qualità del consenso informato. I pazienti coinvolti negli studi di equivalenza o di non inferiorità non sono infatti quasi mai informati del fatto che il trial non porterà né a loro, né verosimilmente ad altri pazienti, nessun beneficio. Si rendono conto i CE di questi problemi?

Gruppo di controllo e schema di riferimento

Anche la scelta del farmaco di controllo e del suo dosaggio è una scelta critica per la giustificabilità

¹⁰ Progetto Partecipasalute. Il Portale della salute per partecipare e decidere consapevolmente (<http://www.partecipasalute.it>; ultimo accesso 20 settembre 2005).

¹¹ M. ZELEN, *A new design for randomized clinical trials*, «N Engl J Med», 1979, 300, pp. 1242-1245; D. G. ALTMAN, J. WHITEHEAD, M. PARMAR ET AL., *Randomised consent designs in cancer clinical trials*, «Europ J Cancer» 1995, 31(A), pp. 1934-1944.

¹² A. LIBERATI, *I Comitati Etici nell'era della Evidence based medicine*, in A. LIBERATI (a cura di), *Etica, Conoscenza e Sanità: Evidence based medicine tra ragione e passione*, Il Pensiero Scientifico, Roma 2005.

¹³ S. R. L. EDWARDS, R. E. ASHCROFT, S. KIRCHIN ET AL., *Research Ethics Committees: differences and moral judgement*, «Bioethics» 2004, 18, pp. 408-427.

¹⁴ V. BERTELE, L. LI BASSI, S. GARATTINI, *How can Research Ethics Committee protect patients better?*, «Br Med J» 2003, 326, pp. 1199-1221.

etico-scientifica dello studio. Si tratta evidentemente di un aspetto particolarmente complesso da valutare per il CE ed è questa la ragione principale per la quale ogni proposta di un nuovo studio dovrebbe essere preceduta ed accompagnata da una revisione sistematica degli studi già condotti e da una attenta giustificazione dello specifico disegno scelto. La controversia sorta a proposito di un importante studio di confronto tra farmaci immunosoppressivi è un esempio su cui riflettere e rappresenta molte altre situazioni che sono assai più comuni di quanto si creda¹⁵.

La scelta degli end point

Gli end point devono essere misurabili con sufficiente affidabilità e, soprattutto, devono avere una "difendibile e documentabile" rilevanza clinica. L'uso di "end point surrogati" - verosimilmente o plausibilmente (ma spesso senza dimostrazione) legati ad "end point clinici hard" (morbilità, mortalità) - è sempre problematico nel contesto di studi che vogliono dimostrare l'efficacia clinica di un farmaco o di un intervento. Questo diviene particolarmente pericoloso quando si vogliono utilizzare i risultati di questi studi per sostenere la comparabilità di nuovi farmaci di classe terapeutica analoga con farmaci più vecchi, della stessa classe e per i quali esiste una dimostrazione di efficacia rispetto ad "end point hard". I CE dovrebbero interrogarsi sulle cautele da usare per studi di questo tipo. I casi recenti della cerivastatina¹⁶ e del rofecoxib¹⁷ sono importanti campanelli d'allarme in questo senso.

Un altro aspetto che presenta un grado crescente di complessità per i CE è l'interpretazione degli studi che adottano "end point combinati" per la valutazione di efficacia. L'interpretazione clinica di questi "end point combinati" (che fra l'altro possono mettere insieme outcome favorevoli e sfavorevoli del trattamento) è spesso difficile quando si tratta di fare analisi comparative tra trattamenti concorrenti raccomandati per le stesse condizioni. Questo approccio dovrebbe essere preso in considerazione solo quando assolutamente necessario.

La garanzia di pubblicazione dei risultati

Siamo qui di fronte ad un aspetto non clinico e tuttavia sostanziale al quale i CE dovrebbero prestare attenzione nell'esaminare ed approvare i protocolli. È fondamentale che i CE si assicurino che nel protocollo dello studio non esistano condizioni che permettano allo sponsor dello studio (sia esso privato o pubblico) di poter esercitare un diritto di veto sulla pubblicazione dei risultati da parte del ricercatore¹⁸. Chi vuole opporsi al fatto che i CE vigilino su questo aspetto fa (volutamente) confusione tra "pro-

prietà dei dati" e "pubblicabilità dei risultati". Per fortuna il recente Decreto ministeriale sulla ricerca indipendente¹⁹ fa chiarezza su questo punto ed avvia una nuova fase nella quale non sarà più possibile abusare della diversità di punti di vista sul ruolo dei CE.

La frammentazione della partecipazione agli studi

Un'effettiva criticità con cui sempre più i CE si trovano a confrontarsi è quella degli studi multicentrici multinazionali. Si tratta di studi che - con l'obiettivo dichiarato di reclutare casistiche ampie in un numero molto esteso di centri - prevedono che "tantissimi" centri reclutino "pochissimi" pazienti in un determinato intervallo di tempo. Qualcuno li ha definiti "studi carciofo" per indicarne la complessa funzionalità e non facile maneggiabilità. Con quale logica? Quella di far partecipare molti centri? Quella di aumentare la qualità e rappresentatività della ricerca? Difficile pensare siano queste le vere motivazioni. Spiace dover ipotizzare che le ragioni siano altre, e che il "combinato-disposto" di questi studi miri, nella sostanza a: a) far perdere il peso dei singoli CE nella valutazione del protocollo; b) rendere impossibile il monitoraggio di tante "foglie" (ogni centro occupato in contemporanea in tantissime sperimentazioni etero-controllate dagli sponsor; c) "tener occupati" i ricercatori clinici in studi che danno loro riscontri economici (grazie a spesso sostanziose quote di partecipazione per paziente arruolato che, incidentalmente, generano imbarazzanti conflitti di interessi nei confronti dei pazienti!) e di prestigio (partecipazioni ai congressi, pubblicazioni internazionali, ecc). Chi è pronto oggi a promuovere una discussione etico-scientifica con l'industria, e all'interno del mondo scientifico, su questi punti? Non dovrebbero essere i CE i primi a farlo? In attesa che ciò avvenga sarebbe bello che qualcuno spiegasse quali garanzie di buona pratica di ricerca sono possibili sapendo che arruolare 3 o 4 pazienti in un trial è garanzia quasi certa di non avere neppure il tempo di prendere dimestichezza con un protocollo.

La modifica in corso d'opera dei protocolli

Altro fenomeno di recente ingresso nel mondo delle sperimentazioni cliniche commerciali è la tendenza a modificare, se non stravolgere, in corso d'opera i protocolli alterandone il disegno, interrompendone alcune parti, ecc. Quale modo migliore per uno sponsor che non ritiene più vantaggioso proseguire uno studio e, anzi, si prepara a utilizzarne l'interruzione anticipata come potente strumento di marketing, che non usare un apparentemente "innocente e semplice emendamento" per modificare in profondità un protocollo approvato qualche anno prima? Ma-

gari presentandolo in contemporanea a decine di CE, a quegli stessi CE il cui centro coordinatore doveva contribuire con solo due o tre pazienti in tutto e per il quale quindi quel particolare emendamento passa magari quasi come un *sine cura*? E magari con espedienti apparentemente amministrativi ("un emendamento") si interrompe, o si modifica – senza una chiara ed aperta discussione – un importante protocollo internazionale. Uno di quei protocolli "carciofo", nei quali il reclutamento di pochissimi pazienti in tantissimi centri porterà ad una pubblicazione prestigiosa ottenuta sulla base di un protocollo magari assai diverso da quello che i singoli CE avevano originariamente approvato. Sarebbe bello conoscere le ragioni etiche e scientifiche sulla base delle quali gli sponsor commerciali giustificano queste scelte. E sarebbe bello capire il confine tra etica e marketing che sottende questi comportamenti.

II L'ETICA DELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE RISPETTO AL SISTEMA SANITARIO

In questa seconda sezione la dimensione etica delle sperimentazioni cliniche e della ricerca clinica viene affrontata in relazione alle regole del sistema sanitario. Verrà discusso il rapporto tra sperimentazione e pratica clinica e saranno presi in considerazione gli interventi e gli strumenti che i sistemi sanitari dovrebbero mettere in atto per garantire che la sperimentazione diventi una modalità normale e non straordinaria del proprio modo di funzionare. Non sarà evidentemente possibile affrontare tutti i nodi legati al supporto del sistema della ricerca. Ci si limiterà invece ad affrontare due questioni in modo specifico. La prima attiene alla discussione di quanto la sperimentazione clinica sia una obbligazione primaria o invece un compito ancillare di un buon sistema sanitario. La seconda attiene a quale dovrebbe essere il modo con il quale le strutture sanitarie considerano i CE come organi-

smi esterni (una obbligazione alla quale bisogna dar luogo di esistere) o interni al proprio *modus operandi* nell'esercizio della funzione di governo clinico e di garanzia di qualità assistenziale.

1 Ricerca, sperimentazione clinica e sistemi sanitari

L'assistenza sanitaria è vissuta sempre di più come voce di costo difficile da controllare, invece che come occasione di sviluppo. I sistemi sanitari (SS), peraltro, investono poco in ricerca e, di conseguenza, hanno scarsa capacità di influenzarne natura, percorso e caratteristiche. Finendo per trovarsi – quando cercano di esercitare una funzione di filtro e verifica critica – nella posizione difensiva dell'"acquirente disinformato", preoccupato della compatibilità economico-finanziaria della tecnologia piuttosto che della sua reale necessità, della sua congruità e compatibilità con la attuale configurazione dei servizi e degli spazi di uso appropriato²⁰. Un argomento frequentemente utilizzato per giustificare questo stato di cose è che la ricerca, e segnatamente la sperimentazione clinica, non rappresenta un compito primario del Servizio Sanitario Nazionale. In realtà, il Servizio Sanitario Nazionale destina risorse per la ricerca in varie modalità ma non esiste un quadro chiaro per definire di quale tipo di ricerca si parli (ricerca di base, clinica, organizzativa-gestionale, ecc.). Il Ministero della Salute ha diretta responsabilità di assegnazione e distribuzione del Fondo per la Ricerca: responsabilità di gestione attraverso programmi di sostegno *ad hoc* della ricerca in campi specifici (trapianti, oncologia, malattie infettive, ecc.) e attraverso il Fondo per la Ricerca Sanitaria (FSR), rivolto a sostenere l'attività degli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) e di altre istituzioni del SSN che ricevono fondi per la parte corrente di ricerca (Istituto Superiore di Sanità, ISPESL, ASSR, ecc.). Una parte minoritaria di questo fondo viene destinato alla cosiddetta Ricerca Finalizzata, che

¹⁵ A. SCHIEPPATI, N. PERICO, G. REMUZZI, *Tacrolimus and ciclosporin micremulsion in renal transplantation*, «Lancet» 2002, 360, pp. 799-800.

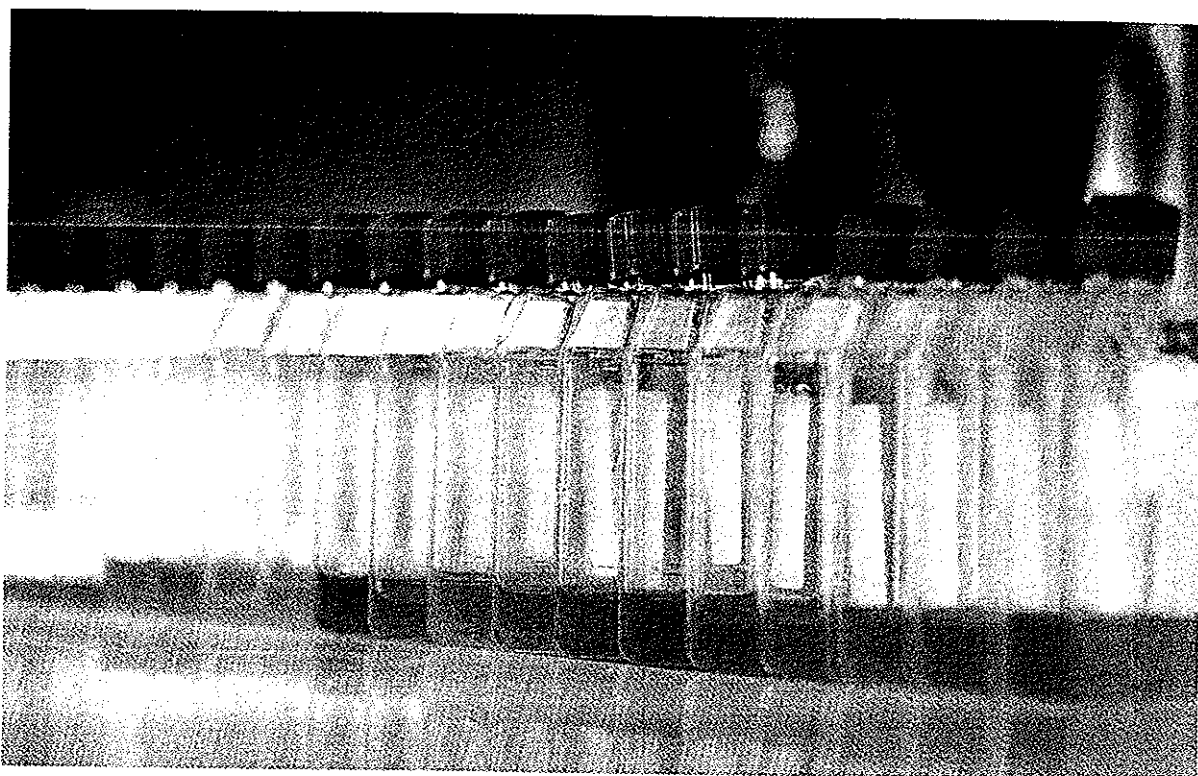
¹⁶ J. A. FARMER, *Learning from the cerivastatine experience*, «Lancet» 2001, 358, pp. 1383-1385.

¹⁷ S. R. MAXWELL, D. J. WEBB, *COX-2 selective inhibitors. Important lessons learned*, «Lancet» 2005, 365, pp. 449-451.

¹⁸ H. MANN, *Research Ethics Committes and public dissemination of clinical trials results*, «Lancet» 2002, 360, pp. 406-408.

¹⁹ Decreto Ministeriale del 17 dicembre 2004 sulla "Sperimentazione no profit per il miglioramento della pratica clinica quale parte integrante della assistenza sanitaria", pubblicato sul n° 43 della Gazzetta Ufficiale del 22 febbraio 2005.

²⁰ A. LIBERATI, *Il SSN "acquirente disinformato"*, «Sanità & Management» ottobre 2001.



Test di laboratorio

serve a finanziare progetti presentati ancora da IRCCS, ISS ed altri, oltre che da aziende sanitarie e loro strutture sanitarie su proposta delle Regioni. Questa parte del FSR è rivolta al sostegno della ricerca sanitaria ma non della sperimentazione clinica in senso proprio, che quindi non ha in Italia (a parte il nuovo meccanismo che sta attualmente attivando l'Agenzia Italiana per il Farmaco, AIFA) un luogo di riferimento preciso per il finanziamento.

In questa situazione di scarse risorse e poca chiarezza sulla tipologia di ricerca da sostenere, l'assunzione di un ruolo di protagonista da parte del SSN nel campo della ricerca e della innovazione tarda a diventare realtà. Peraltro, sostenere la necessità di un finanziamento pubblico della sperimentazione clinica non significa che i sistemi sanitari debbano farsi carico di costi di sviluppo delle innovazioni che non gli sono propri, né che debbano "invadere" il campo di coloro che hanno nel proprio compito fondante quello della ricerca fondamentale (industria farmaceutica e biomedicale, università). Il tema, semmai, è quello di definire in quale punto del percorso di sviluppo delle innovazioni si debba inserire il ruolo del servizio sanitario, per far sì che queste innovazioni/tecnologie si sviluppino in una direzione che risponda ai quesiti assistenziali per i quali il servizio sanitario deve appunto trovare risposte. Ma già nell'uso dei termini rischiamo di trovarci di fronte a delle ambiguità. Il termine stesso "sperimentazione" è ambiguo se usato nel contesto dei sistemi sanitari in quanto indica (o viene

considerato indicare) una categoria "esterna" agli interventi della cui erogazione i servizi sanitari sono ritenuti responsabili. Attraverso i diversi passaggi legislativi che hanno seguito l'istituzione del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) con la Legge n° 833 del 1978, si è arrivati nel 2001 all'esplicitazione dei "Livelli Essenziali di Assistenza" (LEA) come «quell'insieme di prestazioni e attività che devono essere garantite – attraverso le risorse finanziarie pubbliche a ciò allocate – a tutti i cittadini a titolo gratuito o con compartecipazione alla spesa»²¹. Oltre a definire ciò di cui il SSN deve farsi carico nei confronti dei cittadini, il decreto istitutivo dei LEA ha esplicitato anche che restano al di fuori di essi (parzialmente o interamente, a seconda degli specifici casi) quelle prestazioni che: a) non rispondono a necessità assistenziali tutelate in base ai principi ispiratori del Servizio Sanitario Nazionale; b) non soddisfano il principio dell'efficacia, dell'appropriatezza e dell'economicità nell'impiego delle risorse in presenza di altre forme di assistenza volte a soddisfare le medesime esigenze. In questo modo il SSN italiano ha scelto la strada della lista negativa (quella cioè dove le eventuali esclusioni sono parzialmente o totalmente esplicitate) ed anche la strada di un atteggiamento dinamico rispetto alla possibilità di adeguarsi – all'interno della logica dell'appropriatezza e dell'economicità – all'evoluzione delle conoscenze scientifiche. E tuttavia non è chiaro poi come, nel concreto, questa apertura dia spazio in modo ufficiale ad una presa in carico attiva e program-

mata della funzione di ricerca da parte del SSN. Non è chiaro quali siano, in altre parole, le condizioni entro le quali il SSN sarebbe in grado di determinare il corso e la evoluzione dell'acquisizione di queste conoscenze o se il suo ruolo non sia soltanto di prendere atto dell'arrivo di nuove conoscenze "eteroprodotte", al di fuori di qualunque definizione esplicita delle priorità dei bisogni conoscitivi.

I dati che sono regolarmente prodotti dall'Osservatorio per le Sperimentazioni cliniche del Ministero della Salute parlano chiaro relativamente a chi fa sperimentazione clinica in Italia.

Sulla base dell'ultimo rapporto disponibile (luglio 2005, relativo a fine 2004, e consultabile in rete su <http://oss-sper-clin.sanita.it>) sono state condotte o sono in corso in Italia 2797 sperimentazioni cliniche (55% circa di fase III, 36% di fase II, 1% di fase I ed il restante 8% di fase IV o di bioequivalenza). Sul totale, il 76% (2116/2797) sono sponsorizzate dall'industria farmaceutica, mentre solo il 10% (278/2797) sono state promosse da una ASL o da una Azienda Ospedaliera. Non è questa ovviamente la sede per approfondire la tipologia qualitativa del tipo di sperimentazioni e dei quesiti che vengono affrontati, ma certamente è da qui che si deve partire per riflettere sulla necessità di un "ri-orientamento" dell'agenda di ricerca e sulla necessità di una maggiore sinergia fra SSN e produttori.

Anche grazie al dibattito internazionale sulle direzioni della ricerca biomedica la questione di un intervento pubblico a sostegno alla ricerca clinica ha ricevuto una certa attenzione negli ultimi anni. In questo senso anche in Italia vanno registrati alcuni potenziali segnali positivi nella direzione dello sviluppo di una ricerca indipendente. La prima è rappresentata dal Decreto Ministeriale del marzo 2005 sulla cosiddetta Ricerca non Profit²¹, significativamente intitolato "Per il miglioramento della pratica clinica, quale parte integrante della assistenza sanitaria. Si tratta di un provvedimento che tende a facilitare la conduzione e il finanziamento di sperimentazioni cliniche non finalizzate alla commercializzazione di un farmaco e alla acquisizione di una "marchio di

mercato", quanto piuttosto al miglioramento delle strategie assistenziali.

Conseguenza operativa di questo orientamento è il primo bando dell'AIFA²³ – emesso a fine 2005 per finanziare ricerche a partire dal 2006 –, che nasce con lo scopo esplicito di finanziare quelle ricerche che non trovano attenzione da parte dell'industria farmaceutica o di altri enti, e che sono tuttavia vitali per mantenere la capacità della ricerca clinico-epidemiologica sul farmaco di rispondere ai bisogni conoscitivi ed operativi del SSN. Il bando sarà articolato per sostenere tre filoni di ricerca: a) malattie rare; b) grandi trial comparativi; c) studi di farmacovigilanza e di impatto delle strategie di miglioramento della qualità dell'assistenza. Si tratta di uno sforzo importante, il cui impatto andrà valutato nel tempo in funzione anche della verifica della sua capacità di determinare la ri-nascita di una rete vitale di gruppi cooperativi di centri presso aziende sanitarie ed ospedaliere capaci di affrontare questioni di grande rilevanza clinica ed assistenziale. Le Regioni hanno da questo punto di vista una responsabilità importante di collaborazione con AIFA per il raggiungimento di questo obiettivo.

Da questo punto di vista va registrato come altro elemento positivo il fatto che anche alcune Regioni si stanno muovendo. La Regione Emilia Romagna, ad es., ha avviato il programma "Ricerca e Innovazione della Regione Emilia Romagna" (denominato PRI-ER), volto al potenziamento della ricerca necessaria a favorire la maturazione delle innovazioni clinico-organizzative e la verifica della loro effettiva applicazione nella pratica clinica. Il PRI-ER è sostenuto da un fondo indipendente alimentato da risorse regionali e da contributi di soggetti privati che non sono tuttavia finalizzati alla sponsorizzazione di specifici progetti ma al sostegno del Fondo nella sua globalità²⁴. Al di là della promozione di specifici progetti che il PRI-ER ha avviato in campo oncologico, cerebrovascolare, sulla diagnostica ad alto costo, ecc, la scommessa del programma è quella di creare un'infrastruttura all'interno delle aziende sanitarie della Regione, che sia capace di sostenere e promuovere la ricerca come parte

²¹ Conferenza Stato Regioni. Accordo tra Governo, Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano sui Livelli Essenziali di Assistenza Sanitaria ai sensi dell'articolo 1 del Decreto Legislativo 30 dicembre 1992, n. 502 e successive modificazioni.

²² Decreto Ministeriale del 17 dicembre 2004.

²³ N. MARTINI, *Documento programmatico sulla sperimentazione Clinica dei medicinali. Guida all'adozione dei decreti attuativi*, «Bollettino Informazione sui Farmaci (BIF)» 2004, XI, pp. 6-8.

²⁴ Programma Ricerca & Innovazione Emilia Romagna (PRI-ER). Documento Programmatico novembre 2004 (disponibile su http://www.regione.emilia-romagna.it/agenziasan/pillole/13-2004_PRIER.pdf, ultimo accesso 23 settembre 2005).

integrante dell'atto assistenziale e di individuare, a partire dal nuovo organo aziendale di esercizio della funzione di governo clinico, il Collegio di Direzione. In questa direzione va l'attività del primo anno del PRI-ER, che ha prestato uno sforzo particolare nella realizzazione di un censimento delle attività di ricerca (non solo sperimentazione clinica, ma anche valutativa ed organizzativa) in atto nelle aziende sanitarie, di un coordinamento stabile dei Comitati Etici per la definizione di modalità operative comuni e di un maggiore raccordo con le attività delle direzioni sanitarie.

Molti sistemi sanitari a livello internazionale hanno da tempo riconosciuto la necessità di promuovere e sostenere una ricerca capace di rispondere ai quesiti assistenziali ed organizzativi più importanti²⁵. La sperimentazione clinica non commerciale è una componente essenziale dell'assistenza sanitaria in quanto rappresenta l'occasione per promuovere ed acquisire conoscenze relativamente a bisogni inevasi. L'esempio maggiormente strutturato di intervento del servizio sanitario pubblico a sostegno e integrazione della ricerca industriale ed accademica è dato dal programma Ricerca e Sviluppo britannico che, a partire dal 1995, ha messo a disposizione quote consistenti di risorse per sostenere quella ricerca che solitamente non trova finanziamenti commerciali disponibili²⁶. Che questo tipo di ricerca sia in grado, laddove sostenuta per un numero sufficiente di anni e con un adeguato investimento infrastrutturale, di incidere su qualità e tipologia delle informazioni che vengono rese disponibili, è stato elegantemente dimostrato da un articolo apparso nel 2002 sul «British Medical Journal»²⁷, che spiega perché diversi sistemi sanitari si stiano orientando verso il potenziamento di risorse a favore della ricerca non commerciale e del Technology Assessment più in generale.

2 Comitati Etici e Servizio Sanitario

Un elemento che indica ancora la limitata incorporazione della mission di ricerca nelle "funzioni core" del SSN è dato dall'analisi delle "difficili" relazioni tra Comitati Etici (CE) e Aziende Sanitarie e strutture regionali del servizio sanitario. Con la creazione dei CE a seguito del Decreto Ministeriale del 1998 si è voluto dare un segnale ed un impulso al decentramento della ricerca clinica e, almeno negli auspici, all'assunzione di forti responsabilità relativamente alla tutela della eticità e scientificità della ricerca clinica dal centro alla periferia. I CE hanno, sulla carta, ottenuto un mandato ampio di carattere norma-

tivo (valutare, autorizzare e monitorare la realizzazione locale di protocolli di sperimentazione clinica) e di stimolo e promozione della cultura dell'etica e della bioetica nella sperimentazione clinica. Dal marzo 1998 l'esercito dei CE è cresciuto arrivando agli attuali circa 308, con quasi 4.000 persone coinvolte a diverso titolo nel loro funzionamento sul territorio nazionale²⁸. Con Regioni dove opera un solo CE regionale e altre dove sono diverse decine i comitati attivi. E tuttavia è diffusa, e sempre più frequentemente documentata in dibattiti e convegni, l'impressione che tutto questo insieme di energie e passioni individuali si sia sviluppato in una sorta di "vuoto pneumatico" rispetto ai naturali interlocutori che i CE dovrebbero avere.

Le aziende sanitarie e le istituzioni regionali, anzitutto, che spesso non sono a conoscenza delle regole e delle criticità entro i quali i CE operano, e che peraltro non ne utilizzano le competenze per definire e regolamentare le modalità aziendali di svolgimento delle sperimentazioni, le regole di gestione e distribuzione dei fondi provenienti dalla ricerca commerciale, ecc. In secondo luogo i ricercatori, che presentano ed avviano protocolli di ricerca e che vedono spesso i CE come pericolosi e noiosi controllori della loro "libertà di ricerca". Le rappresentanze dei cittadini, infine, dei quali i CE dovrebbero tutelare gli interessi ma che hanno scarsa e assai afona opportunità di partecipazione nelle attività di valutazione e filtro della ricerca.

Il tema, anche per come lo abbiamo sin qui descritto, è molto complesso ed affonda le sue radici nelle incertezze e titubanze relative al dibattito sul rapporto tra eticità e scientificità della sperimentazione clinica e nei ritardi relativi ad una politica di sostegno e stimolo alla ricerca del SSN. Politica di stimolo e sostegno che, prima ancora che da norme e provvedimenti, dovrebbe nascere dalla consapevolezza che la legittimazione più "alta" della sperimentazione clinica deriva dalla sua "obbligatorietà" in tutte le situazioni nelle quali esiste una genuina incertezza su quale sia la strategia di comportamento più appropriata. Sperimentazione, quindi, non come eccezione a standard già stabiliti e rigidamente codificati, ma come modalità esplicita ed intelligente di affrontare le incertezze che il progresso tecnologico e la evoluzione delle domande assistenziali pongono. Tutto questo, tuttavia, presuppone, ad es., che CE e direzioni aziendali si parlino e comunichino non solo relativamente all'"eccezione" rappresentata dalla sperimentazione, ma assai più frequentemente sulla definizione delle strategie di miglioramento della qualità assistenziale, sulle

strategie per migliorare la qualità ed eticità del comportamento degli operatori, ecc.

Un problema certo non solo italiano, come documenta un recentissimo editoriale del *British Medical Journal*²⁹ che discute della difficile convivenza tra CE e sistema sanitario e tra CE e mondo dei ricercatori.

III L'ETICA DELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE RISPETTO ALLA SCIENZA

In questa terza ed ultima sezione viene discussa la dimensione etica delle sperimentazioni cliniche, e della ricerca clinica in generale, rispetto al tema stesso del valore e delle regole di trasparenza che dovrebbero governare la produzione di informazioni scientifiche. Il mondo della ricerca clinica dibatte in maniera crescente sulla necessità di documentare nel modo più completo ed accessibile i risultati della ricerca clinica, e delle sperimentazioni cliniche in particolare. I ricercatori hanno il dovere etico della trasparenza e devono sentirsi *accountable* – verso la comunità scientifica alla quale appartengono e verso i pazienti cui chiedono di partecipare agli studi (e del pubblico in generale) – di tutti i loro atti nel momento in cui partecipano alla produzione di conoscenze.

Questa *accountability* dovrebbe accettare di confrontarsi in modo esplicito e trasparente con almeno tre obblighi:

1. interpretare con cautela i risultati delle ricerche cliniche e valutarne l'importanza e credibilità nel contesto della totalità dei risultati invece che di quella dei singoli studi come se fossero pezzi di informazione a se stanti;
2. garantire meccanismi di massima ed allargata accessibilità dei risultati delle sperimentazioni cliniche;
3. riconoscere l'esistenza dei conflitti di interessi (CdI) e del loro impatto sui risultati delle sperimentazioni cliniche.

Di seguito verranno brevemente affrontate queste tre questioni.

1 Guardare l'insieme delle informazioni invece che il singolo studio

Potrebbe apparire quasi ovvio e banale, in un'epoca in cui il valore delle revisioni sistematiche di letteratura è stato generalmente accettato e compreso, tornare su questo argomento. E tuttavia credo che sia utile riaffermarlo non solo come regola di buona pratica scientifica, ma anche come principio etico.

Il bias di pubblicazione (cui accennerò più avanti), la tendenza degli studi commerciali a dare risultati a favore del trattamento sperimentale (più dell'atteso su base casuale), il grande supporto di marketing e disseminazione che ricevono gli studi che dimostrano l'impatto di nuovi prodotti commerciali, sono tutti fattori che devono indurre alla prudenza nell'interpretare separatamente i risultati di singoli studi, soprattutto quando i dati sono ancora pochi e non replicati indipendentemente da più di un gruppo di ricerca.

Quando si vuole stimare il "valore vero" di una innovazione diagnostico-terapeutica non si può che fare riferimento alla totalità delle informazioni disponibili, piuttosto che al risultato del primo trial anche se pubblicato con risalto su una importante rivista internazionale.

Un'elegante e tutt'altro che rassicurante dimostrazione della frequenza con cui i dati dei singoli studi vengono interpretati in modo settoriale e riduttivo invece che nel contesto generale delle informazioni disponibili, ci viene da due survey di Clarke et al., condotte nel 1998 e 2002³⁰. In entrambi gli studi gli autori della maggior parte dei paper esaminati (77% e 81% nei due campioni rispettivamente) analizzavano i propri risultati "guardandosi allo specchio", senza discuterne cioè il significato nel contesto degli altri studi già disponibili sull'argomento. Con buona pace dei quattro quesiti fondamentali ai quali, secondo Bradford Hill, ogni lavoro scientifico dovrebbe rispondere: a) perché lo studio è stato iniziato? b) cosa è stato fatto? c) che risultati sono stati ottenuti?; d) che significano hanno? Come notano

²⁵ N. BLACK, *A National Strategy for Research and Development*, «Annu Rev Publ Health» 1997, 18, pp. 485-505.

²⁶ Ivi.

²⁷ I. CHALMERS, C. ROUNDING, K. LOCK, *Descriptive survey of non commercial randomised control trials in the United Kingdom, 1980-2002*, «Br Med J» 2003, 327, pp. 1017-1022.

²⁸ A. LIBERATI, *I Comitati Etici: risorsa o spreco?*, «Janus» 2004, 16, pp. 10-11.

²⁹ R. E. ASHCROFT, A. J. NEWSON, P. M. W. BENN, *Reforming Research Ethics Committees*, «Br Med J» 2005, 331, pp. 587-588.

³⁰ M. CLARKE, I. CHALMERS, *Discussion sections in reports of controlled trials published in general medical Journals: islands in search of continents*, «JAMA» 1998, 280, pp. 280-282; M. CLARKE, P. ALDERSON, I. CHALMERS, *Discussion sections in reports of controlled trials published in general medical Journals*, «JAMA» 2002, 287, pp. 2799-2801.

Clarke et al. nel commento alla più recente delle sue survey questo è particolarmente preoccupante perché indica il rischio di una inutile duplicazione di sforzi, di confusione in chi legge il singolo lavoro ed il rischio che ciò che viene pubblicato in riviste a più alto *impact factor* ottenga più attenzione di insiemi di lavori più solidi e rigorosi ma meno citati³¹.

Altro importante campanello d'allarme su questo punto ci viene da Ioannidis, che in un recente studio su JAMA³² ci richiama bruscamente alla realtà: «Quasi un terzo degli studi apparsi su riviste ad alto profilo scientifico vengono ridimensionati nel giro di qualche anno dalla loro prima pubblicazione». Una delle principali cause di questo sarebbe, secondo l'Autore, non il fatto che le conclusioni di quel terzo degli studi fossero sbagliate, ma piuttosto che l'enfasi data alla interpretazione iniziale del loro risultato era eccessiva, non teneva conto del grado di imprecisione statistica dei risultati e della loro non ancora avvenuta replicazione in ambiti differenti³³.

2 Registrazione degli studi e pubblicizzazione dei risultati

Da un decennio ormai è stato documentato in letteratura il *publication bias*, quel fenomeno che tende a rendere più probabile la pubblicazione di uno studio che si conclude con dei risultati positivi invece che nulli o non conclusivi a favore di un trattamento/intervento. Il *publication bias* è stato studiato nelle sue diverse dimensioni e si è evidenziato come ad esso contribuiscano sia i singoli ricercatori, sia le politiche editoriali delle riviste sia gli sponsor della ricerca³⁴. Questa consapevolezza ha stimolato una forte spinta verso la creazione di registri delle sperimentazioni cliniche ed a impegnarsi sempre più perché le registrazioni dei trial al momento della loro attivazione diventino sempre meno facoltativa e sempre più un dovere per ricercatori e sponsor.

Tale dibattito ha occupato, con alterne vicende e variabili ondate di interesse, le pagine delle maggiori riviste scientifiche. Circa un anno fa un importante passo avanti è stato fatto con una clamorosa presa di posizione dell'International Committee of Medical Journals Editors (ICMJE), che ha annunciato che, a partire dal luglio 2005, tutte le 11 riviste aderenti al Comitato avrebbero pubblicato solamente quegli studi registrati al momento del loro inizio in uno dei registri internazionali ad accesso libero esistenti al mondo³⁵. L'ICMJE definisce trial qualunque studio nel quale vengano inclusi soggetti cui viene assegnato un trattamento/intervento per studiare la relazione

causa-effetto tra assegnazione all'intervento ed effetto misurabile su un *health outcome*; tutti gli studi con altre finalità (farmacocinetica, tossicità) sarebbero esclusi, come lo sarebbero tutti gli studi di fase I. Questa presa di posizione è stata vista come un reale passo avanti nella direzione della "uscita dalla clandestinità" di molte sperimentazioni cliniche che vengono iniziate ma che poi, per vari motivi, non giungono alla completa pubblicazione. Permangono tuttavia ancora molti dubbi sulla reale perseguibilità della piena registrazione di tutte le sperimentazioni cliniche che vengono avviate e sarebbero in questo senso importanti e necessarie decisioni altrettanto, se non più, stringenti assunte dalla Autorità che hanno il potere di autorizzare le sperimentazioni cliniche a livello nazionale ed internazionale.

Oggi esistono nel mondo oltre 100 registri classificabili come nazionali, internazionali, di specialità, di specifiche case farmaceutiche, ecc., con un grado variabile di accessibilità e di copertura di informazioni raccolte. In Italia abbiamo ad es., dal 2002, un sistema obbligatorio – presso l'Osservatorio Sperimentazioni Cliniche della Agenzia Italiana del Farmaco – di registrazione di tutte le sperimentazioni cliniche autorizzate dai Comitati Etici, che tuttavia è accessibile solo a utenti interni del sistema (sponsor, Regioni e Comitati Etici) ma non ancora al pubblico. Esistono invece registri ampi aperti al pubblico, nei quali tuttavia gli studi registrati non provengono da un universo sistematico, ma dalla scelta volontaria degli organizzatori degli studi.

La *trial registration*, comunque, non è la panacea, perché ci sono altre due importanti criticità da considerare. La prima è che, anche se tutti gli studi fossero completamente registrati e la loro esistenza rintracciabile, ciò non garantirebbe la completa trasparenza della loro pubblicazione. Questo ci dicono studi recenti che hanno documentato un nuovo tipo di *publication bias* che è stato denominato "selective reporting" o "outcome reporting bias" (ORB)³⁶. L'ORB consiste nel fatto che una volta pubblicati i risultati dello studio non dicono tutta la verità e tendono a dare più enfasi agli outcome che dimostrano un maggiore effetto dei trattamenti o comunque a non presentare tutto quello che era stato originariamente progettato per essere studiato. Gli studi di Chan et al.³⁷ suggeriscono che circa un terzo degli outcome originariamente studiati non viene completamente riportato negli articoli pubblicati, con particolare censura per quanto riguarda gli effetti collaterali. Fanno parte di questa mancanza di trasparenza le circostanze che portano alla sospensione anticipata dei trial, sospensione anticipata in presenza

di risultati promettenti ma non ratificata da criteri stabiliti *a priori* nel protocollo e che dovrebbero essere riferiti nella pubblicazione dei risultati. Che la sospensione anticipata di studi in presenza di dati preliminari molto positivi sia comunque una decisione rischiosa è cosa nota da tempo tra gli addetti ai lavori delle sperimentazioni cliniche. Importante, da questo punto di vista, che finalmente vi sia stata una analisi approfondita del problema "early stopping rules", analisi condotta da Montori et al.³⁸, e che documenta quanto frequente sia la sospensione anticipata dei trial, quanto questo possa portare alla pubblicazione rapida di studi i cui risultati non vengono poi successivamente confermati, ecc. Resta poi un altro grave limite di omissione apertamente e tranquillamente tollerato: quello che permette che i dossier registrativi di EMEA e FDA, anche una volta terminato l'iter registrativo e di approvazione di un farmaco, non siano di libero accesso in nome del segreto industriale e del diritto alla tutela della concorrenza commerciale. Singolare che nessuno obietti della sua applicabilità quando si ha a che fare con la salute dei pazienti e con i risultati di studi ai quali si è chiesto ai pazienti di partecipare in nome del progresso delle conoscenze³⁹.

3 Conflitto di interessi in medicina e nelle sperimentazioni cliniche

Nei sistemi sanitari moderni il rapporto medico-paziente è affollato da una serie di interferenze che ne hanno di fatto attenuato la natura. Raramente un paziente sceglie e consulta un professionista ed è in grado di affrontare da solo l'one-

re economico-finanziario dell'iter diagnostico e terapeutico che gli viene prospettato. Ogni rapporto medico-paziente è, in altre parole, condizionato dalle disposizioni e regole di chi finanzia la prestazione medica, sia questo un servizio sanitario nazionale, un'assicurazione o un sistema misto. In questo contesto l'interesse del paziente deve passare attraverso la mediazione dei vincoli posti dal finanziatore per garantire uniformità di trattamenti, appropriatezza di prestazioni e contenimento dei costi. È in questo contesto che si inserisce l'industria biomedica che produce farmaci, apparecchiature, materiale di consumo, e che mette in atto interventi e meccanismi atti a condizionare gli operatori sanitari e a far assumere comportamenti prescrittivi per lei vantaggiosi. Di fronte al paziente c'è quindi un "professionista" esposto a condizionamenti lavorativi, economici diretti, di prestigio e di carriera. Che deve scegliere tra le opzioni che il finanziatore gli lascia come possibilità, ma che è anche l'obiettivo di una promozione industriale che lo incentiva, con vari mezzi, a consumare risorse. Contrariamente a ciò che avviene in molti altri settori industriali, la informazione/pubblicità/propaganda di prodotti sanitari non si rivolge al diretto consumatore ma al medico, che non consuma e non paga ma prescrive un prodotto ad un paziente che spesso non paga direttamente e che, comunque, non sceglie. In base a quali criteri il medico decide quale farmaco/tecnologia prescrivere? In teoria, sulla base dell'integrazione tra le migliori informazioni scientifiche e la propria personale esperienza. Ma la realtà è ben diversa. Le informazioni disponibili sono asimmetricamente prodotte (non tutto quello che dovrebbe essere studiato e ricercato

³¹ CLARKE-ALDERSON-CHALMERS 2002.

³² J. P. A. IOANNIDIS, *Contradicted and initially stronger effects in highly cited clinical research*, «JAMA» 2005, 294, pp. 218-228.

³³ Ivi.

³⁴ K. DICKERSIN, Y. L. MIN, C. MEINERT ET AL., *Factors influencing publication of research results. Follow up of applications submitted to two institutional review boards*, «JAMA» 1992, 267, pp. 374-378; I. CHALMERS, *Underreporting research is scientific misconduct*, «JAMA» 1990, 263, pp. 1405-1408; P. J. EASTERBROOK, J. BERLIN, R. GOPALAN, D. R. MATTHEWS, *Publication bias in clinical research*, «Lancet» 1991, 337, pp. 867-872.

³⁵ D. RENNIE, *Trial registration: a great idea switches from ignored to irresistible*, «JAMA» 2004, 292, pp. 1359-1362.

³⁶ A.W. CHAN, M. T. HAART, A. HROBJARTSSON ET AL., *Empirical evidence for selective reporting of outcome in randomised comparison of protocols to published studies*, «JAMA» 2004, 291, pp. 2457-2465; A.W. CHAN, K. KRIEZA-JERIC, I. SCHMID, D. ALTMAN, *Outcome reporting bias in randomised trials funded by the Canadian Institutes of Health Research*, «CMAJ» 2004, 171, pp. 735-740.

³⁷ CHAN-HAART-HROBJARTSSON ET AL. 2004; CHAN-KRIEZA-JERIC-SCHMID-ALTMAN 2004.

³⁸ V. M. MONTORI, P. J. DEVERAUX, N. K. J. ADHIKARI ET AL., *Randomised trials stopped early for benefits. A systematic review*, «JAMA» 2005, 294, pp. 2203-2209.

³⁹ P. L. MOJA, J. GRIMSHAW, A. LIBERATI ET AL., *Assessing the Quality of information recorded in trial registries*, Abstract presented at the Vth Peer Review and Scientific Publication, Chicago, september 2005.

viene finanziato), asimmetricamente distribuite e asimmetricamente recepite nella loro complessità e validità. L'informazione commerciale prevale nettamente su quella indipendente e il pubblico stesso non è preparato ad avere un sano atteggiamento critico nei confronti degli avanzamenti veri della medicina. Proprio a partire dalla consapevolezza di tutto questo ha preso origine, anche in campo medico, la discussione sui pericoli dei conflitti di interesse (CdI)⁴⁰. In termini generali si dice che si verifica un CdI quando ci si trova in una condizione nella quale il giudizio professionale, riguardante un interesse primario (la salute dei pazienti o la veridicità dei risultati o di una ricerca o l'oggettività di una informazione) tende ad essere indebitamente influenzato da un interesse secondario (ad es., guadagno economico o vantaggio personale)⁴¹. Perché si verifichi una condizione di CdI è quindi sufficiente che esista un legame in grado di compromettere l'autonomia del professionista nell'ambito di vincoli pure legittimamente imposti dal finanziatore. Da questo punto di vista ogni CdI è dannoso per l'immagine del medico, in quanto può minare la sua credibilità di giudizio.

Nonostante il dibattito su questo tema sia molto vivace (ma spesso non affronti alla radice il problema dei vincoli strutturali che lo determinano), la maggior parte degli articoli pubblicati sulle principali riviste mediche internazionali concorda nel ritenere che i CdI potenziali od anche solo potenzialmente sospettabili possono essere altrettanto dannosi di quelli reali. Ciò che rende particolarmente serio il problema dei CdI in campo sanitario è che essi non solo possono esercitare la loro influenza attraverso la distorsione nei meccanismi di diffusione e trasmissione dell'informazione, ma possono agire fin dal momento della produzione delle conoscenze. In vario modo. Attraverso, ad es., il disegno "addomesticato" dei protocolli, la violazione di regole importanti nella conduzione ed analisi delle sperimentazioni cliniche e attraverso la esagerazione/strumentalizzazione nella interpretazione dei risultati.

Nell'analisi dell'impatto che il CdI può avere sulla produzione dei risultati di sperimentazioni cliniche si è puntata l'attenzione soprattutto sulla esistenza di legami di tipo finanziario tra i ricercatori (o i clinici) e le industrie produttrici di farmaci (o di qualsiasi altra tecnologia sanitaria destinata alla vendita). Questo è avvenuto non tanto perché tale tipo di interessi sia in assoluto più pericoloso di altri, ma piuttosto perché probabilmente è il più facile da individuare/verificare. I risultati di numerose revisioni⁴² della lettera-

tura mostrano che i risultati di ricerche finanziate da organizzazioni aventi fini di lucro, o comunque da chi ha un interesse diretto nei risultati della ricerca, tendono a favorire il punto di vista dei finanziatori rispetto ai risultati di quelle finanziate in altro modo (ovverosia da enti non aventi finalità di lucro o da organismi di ricerca indipendenti).

Una recentissima ed aggiornata analisi pubblicata in lingua italiana⁴³ ha identificato e preso in esame un totale di 20 studi pubblicati sulla letteratura internazionale: ben 16 su 20 hanno evidenziato un'associazione statisticamente significativa tra finanziamenti provenienti da enti aventi fini di lucro e risultati a favore del prodotto sostenuto dagli enti stessi; 3 su 20 studi mostravano un trend non statisticamente significativo nella stessa direzione e uno non consentiva di valutare in modo quantitativo l'associazione. Trattandosi di risultati che valutano *a posteriori* l'esistenza di una associazione (tra tipo di finanziamento e risultato), le cause vere alla radice di questo fatto possono essere molteplici e tra esse sono state citate: a) selezione a monte da parte degli sponsor dei ricercatori "più adatti" a produrre certi risultati; b) selezione del tipo di disegno più favorevole ed in particolare quella del "controllo" (placebo al posto di un controllo attivo e controllo attivo usato in dosi e modalità subottimali) potenzialmente più favorevole al nuovo prodotto; c) soppressione della pubblicazione dei risultati sfavorevoli o maggior difficoltà a pubblicare comunque gli studi negativi (bias di pubblicazione).

È su questa sostanziale base empirica che si fonda la preoccupazione che oggi caratterizza chi sostiene la necessità di una vigilanza attiva nei confronti dei CdI nel campo della produzione scientifica, con particolare riferimento alle sperimentazioni cliniche. Da qui hanno preso il via sia le richieste di *disclosure* dei potenziali CdI per chi richiede finanziamenti o pubblica i risultati dei propri studi sulle riviste scientifiche, sia più a monte una serie di altre contromisure legate al possibile influsso del CdI nel disegno e conduzione delle sperimentazioni cliniche. Si tratta, ovviamente, della punta di un iceberg assai più grande, che condiziona oggi l'indipendenza della produzione scientifica e che ha a che fare con il modo di concepire l'indipendenza della ricerca e i limiti da porre al mercato ed all'interesse privato. Su questo esistono importanti saggi che, se si è interessati ad approfondire l'argomento, si farebbe bene a leggere per cogliere l'ampiezza e vastità del problema e la difficoltà di trovare rimedi efficaci al di là di una visione alta della politica della ricerca⁴⁴.

CONCLUSIONI E PROSPETTIVE

Se un qualche merito gli spunti di riflessione appena abbozzati nelle pagine precedenti hanno, non è certo quello del rigore e dell'approfondimento analitico che essi, singolarmente, avrebbero richiesto. Semmai, la loro utilità potrebbe essere recuperata vedendoli per quello che volevano essere: un "messaggio nella bottiglia" nel mare magno delle discussioni su etica e ricerca biomedica.

Come per tutti i "messaggi nella bottiglia" che si rispettino, non ci sono conclusioni da trarre, ma solo preoccupazioni per il futuro ed un invito a pensare ad un'agenda congiunta per future riflessioni e magari per un programma integrato di intervento. Nessuno degli attori qui citati ce la può fare da solo. Non ce la possono fare i Comitati Etici, tante volte tirati in ballo in questa discussione. Non ce la possono fare gli operatori, i ricercatori clinici e gli utilizzatori dei servizi sanitari, che non sono certo tutti "cattivi" ma che si sentono e sono immersi in un meccanismo assai più grande delle loro individuali capacità di intervento. Non ce la possono fare i responsabili della sanità pubblica se sono continuamente solo chiamati a rispondere delle compatibilità economiche e se continuano a non sentirsi corresponsabili dei meccanismi di produzione delle conoscenze. Non ce la può fare l'Accademia se continua a chiamarsi fuori da una riflessione sulla responsabilità sociale della ricerca nella quale è impegnata. Non ce la può fare l'industria biomedica, a non essere dominata dal marketing e dalla logica del profitto "non sociale", se non è obbligata ad un confronto serio e stringente da una comunità scientifica meno succube e da una autorità regolatoria più indipendente e più capace di far valere i diritti dei cittadini e non del mercato senza regole.

Insomma, forse non servono solo istituzioni (regolatorie, scientifiche e di rappresentanza) più all'altezza dei propri compiti, ma anche "politiche alte" dove i vari protagonisti riconoscano la propria interdipendenza. In cui, cioè, sia visto come parte dello stesso problema l'impegno a che:

1. i temi della ricerca biomedica a livello europeo siano di pertinenza prioritaria degli organismi che si occupano della tutela della sanità pubblica e non dell'industria;
2. i responsabili delle politiche sanitarie nazionali, regionali ed aziendali assumano piena consapevolezza che una capacità di governo della funzione di ricerca (ed uno sforzo per liberare risorse materiali ed organizzative a questo scopo) è un loro compito essenziale;
3. le organizzazioni e società scientifiche ed i ricercatori facciano proprio lo slogan "less research but better and more focussed research" che un vecchio ma ancora drammaticamente attuale Editoriale del *British Medical Journal* di oltre 10 anni fa invocava⁴⁵;
4. i Comitati Etici non cadano nella trappola di essere misurati per la loro capacità di "metabolizzare ed approvare protocolli" ma si impegnino, dal basso, per regole e modalità comuni richiamando l'autorità centrale ai propri doveri di coordinamento, al di fuori di alibi legati al rispetto di una autonomia che, oltre un certo limite, suona di fatto come un consapevole abbandono.

All'industria farmaceutica e biomedica non mi permetto di dare raccomandazioni. Sia perché sarebbe velleitario e sia perché credo che le forze sane che in essa operano abbiano abbastanza chiaro quale dovrebbe essere la loro parte in tutto questo. L'augurio è che queste forze trovino la forza e la possibilità di esprimersi, anche mediante l'aggancio fornito dall'avverarsi almeno di alcune delle condizioni di cui sopra.

⁴⁰ M. BOBBIO, *Giuro di esercitare la medicina in libertà ed indipendenza*, Einaudi, Torino 2004; D. BARNES, L. A. BERO, *Why review articles on the health effects of passive smoking reach different conclusions*, «JAMA» 1998, 279, pp. 1566-1570.

⁴¹ D. F. THOMPSON, *Understanding conflicts of interests in medicine*, «N Engl J Med» 1993, 329, pp. 573-576.

⁴² BOBBIO 2004.

⁴³ C. DI PIETRANTONJ, V. DE MICHELIS, *Il conflitto di interesse nelle ricerche finanziate dalle industrie*, «Epidemiologia e Prevenzione» 2005; 29, pp. 85-95.

⁴⁴ S. KRIMSKY, *Science in the Private Interest: has the lure of profits corrupted biomedical research?*, Rowman & Littlefield, Oxford 2003; F. TARONI, *Gli IRCCS sul mercato? Negli USA ha fallito*, «Janus» 2004, 13, pp. 14-21; L. GILSON, *Trust and the development of health care as a social institution*, «Social Science & Medicine» 2003, 56, pp. 1453-1468.

⁴⁵ D. ALTMAN, *The scandal of poor medical research*, «Br Med J» 1994, 308, pp. 283-284.