

Ricerca clinica: quale ruolo per cittadini e pazienti?

(Riflessioni in vista dell'International Clinical Trial's Day)

Paola Mosconi[°], Deirdre O'Connell*, Cinzia Colombo[°], Valentina Patrucco[°]

[°] Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano

*Forum Irlandese di EUROPA DONNA, Dublino

All'interno del vivace dibattito che riguarda la ricerca clinica (1, 2) si può affermare senza alcun dubbio che la sua regolamentazione e controllo siano diventati sempre più rigorosi, e altrettanto che cittadini e pazienti, meglio e più informati rispetto al passato, cerchino di avere un ruolo attivo e partecipe nel proprio processo di cura. Questo articolo, che si ispira a una analoga trattazione preparata per una rivista inglese (3), presenta possibili ruoli per cittadini e pazienti nella ricerca clinica e li discute alla luce dell'appuntamento annuale della Giornata internazionale della ricerca clinica - International Clinical Trials' Day - promosso per il 20 maggio dall'European Clinical Research Infrastructures Network-ECRIN e organizzato in Italia dall'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri (4). Nel campo della ricerca clinica parlare di un ruolo attivo per i pazienti ha

più significati: per il singolo significa partecipare in modo consapevole e informato alla ricerca clinica in cui si può essere coinvolti; per i gruppi di cittadini e pazienti intervenire nelle fasi di programmazione degli studi e/o agire a livello politico con azioni di lobby. La direzione che si sta delineando nel panorama internazionale va verso il coinvolgimento diretto dei cittadini e dei pazienti (e delle loro rappresentanze) nella programmazione e valutazione della ricerca per arrivare fino al coinvolgimento nel processo regolatorio per la commercializzazione dei nuovi farmaci; tutto ciò comporta per le associazioni maggiore attenzione e impegno a supportare i ricercatori e a sviluppare l'attività di lobby e pressione politica.

Il ruolo del singolo

Quanto più i pazienti sono consapevoli dell'importanza della ricerca e del suo ruolo per l'assistenza sanitaria, tanto più saranno disposti a dare il loro consenso a essere coinvolti in studi clinici. E' stato calcolato che in Australia e nel Nord America meno del 3 per cento dei pazienti oncologici sono reclutati per studi clinici (5). Riuscire a coinvolgere un maggior numero di pazienti permetterebbe di arrivare più rapidamente ai risultati finali, che potrebbero essere così trasferiti in minor tempo nella pratica clinica. Nel caso di una malattia con alta incidenza di nuovi casi come il tumore della mammella (solo in Italia si registrano ogni anno più di 30.000 nuovi casi) non dovrebbe accadere che gli studi clinici siano condotti su un numero di persone non sufficiente

per ottenere adeguate analisi statistiche, o con tempi di reclutamento troppo lunghi, moltiplicando gli studi non rilevanti che coinvolgono i pazienti. Per aumentare la partecipazione agli studi è necessario far conoscere il valore della ricerca, i metodi con cui si sviluppa nonché le misure di tutela di chi decide di prendervi parte. Le conoscenze da parte del pubblico riguardo alle sperimentazioni cliniche sono invece molto scarse, come mostrano due esperienze italiane. Dazzi e colleghi, osservando una popolazione di mille soggetti, hanno trovato che meno di 60 erano preparati a prendere in considerazione la possibilità di entrare in uno studio clinico e che la conoscenza dei principi e del significato di consenso informato era scar-

BOX International clinical trials' day

Questa data è stata scelta in ricordo del 20 maggio 1747. Quel giorno James Lind, chirurgo scozzese appartenente alla Royal Navy, diede inizio ad una sperimentazione clinica sullo scorbuto. James Lind, a bordo della nave Salisbury, selezionò dodici marinai tutti sofferenti dei sintomi dello scorbuto e li divise in sei coppie. Ad ogni gruppo aggiunse un supporto alla dieta: due marinai ricevettero un quarto di sidro al giorno, due un non meglio specificato elisir tre volte al giorno, una coppia ricevette acqua salata, una coppia una combinazione di aglio, senape e rafano. Due uomini aceto e infine due uomini ricevettero due arance e un limone al giorno. Dei sei gruppi, quattro non migliorarono, il gruppo che assumeva il sidro ebbe un lieve miglioramento ma il gruppo che aveva assunto agrumi manifestò un miglioramento decisivo. James Lind aveva dimostrato la superiorità di questo trattamento rispetto agli altri rimedi fino ad allora adottati. Nella migliore tradizione, dopo la pubblicazione dei dati, ci vollero ben 40 anni prima che il succo di limone venisse fornito sulle navi della flotta inglese.

Il Clinical Day è organizzato negli Stati Uniti, Canada, Australia, Giappone e da quest'anno anche in Italia. L'evento sarà celebrato anche a Brussell sotto gli auspici della Commissione Europea e in collaborazione con il WHO - World Health Organization, Organizzazione mondiale della salute. Saranno presenti rappresentanti delle associazioni di pazienti, clinici, industrie farmaceutiche, comitati etici, case editrici scientifiche che faranno il punto sulla necessità di informare l'opinione pubblica sulle sfide avanzate dalla ricerca clinica.

sa (6). In un altro studio è stato rilevato un diverso atteggiamento verso la partecipazione agli studi clinici da parte di “cittadini” e “consumatori di salute” - cioè soggetti reclutati negli ambulatori e presso le sale di attesa dei medici di medicina generale. Su 1.000 cittadini e 2.000 consumatori di salute - tutti di età superiore ai 18 anni - questi ultimi si sono dimostrati più disposti ad entrare a far parte di uno studio di prevenzione con un vaccino influenzale, mentre erano meno disposti ad entrare in uno studio su un nuovo farmaco (7). Anche uno studio australiano, condotto su pazienti che frequentavano un centro oncologico di Sidney (8) ha dimostrato una scarsa conoscenza su cosa fosse uno studio clinico. I ricercatori conclusero che “...*occorre valutare nuove strategie per educare il pubblico e i pazienti sugli studi clinici randomizzati. È inoltre necessario il coinvolgimento anche dei consumatori nel disegno e nella conduzione di studi clinici randomizzati oltre che nella valutazione di strategie per migliorare l'informazione sugli studi clinici da parte dei medici*”. Gli stessi partecipanti agli studi clinici spesso non conoscono in modo chiaro informazioni fondamentali: una ricerca (9) su quasi 300 pazienti coinvolti in studi oncologici ha rilevato che oltre il 70 per cento non aveva capito quale fosse il trattamento sperimentale, oltre il 60 per cento non aveva capito il potenziale rischio aumentato, il 70 per cento non aveva capito che il trattamento sperimentale non era ancora stato dimostrato. Questo nonostante le procedure di consenso informato.

Per rendere chiara al paziente l'informazione, che si traduce poi formalmente nel consenso informato, le stesse associazioni di consumatori e pazienti devono lavorare in collaborazione con la comunità medico-scientifica per contribuire allo sviluppo di forme di consenso più comprensibili, oltre che promuovere l'utilizzo delle fonti necessarie per ottenere informazioni più complete. È essenziale aumentare il livello generale di conoscenza e di consapevolezza sulla ricerca e sugli studi clinici, attraverso la collaborazione di ricercatori, media e gruppi organizzati di pazienti. In questo panorama si stanno muovendo da tempo le associazioni di pazienti, anche se non tutte, fornendo informazioni utili anche ai potenziali partecipanti agli studi. Per esempio, EUROPA DONNA, coalizione europea contro il tumore alla mammella, ha pubblicato un opuscolo dal titolo *Clinical Trials and Breast Cancer* proprio per spiegare alle donne a cui è stato diagnosticato un tumore del seno cosa siano gli studi clinici (10). Analogamente in Italia informazioni sugli studi clinici vengono fornite da istituzioni e altre associazioni di pazienti (11, 12, 13). Un'indagine condotta su soggetti con tumore della prostata benigno, invitati a prendere parte a uno studio clinico randomizzato controllato, ha dimostrato che la maggior parte dei pazienti eleggibili, qualunque fosse il livello di conoscenza, si sforzava di dare un significato alla propria partecipazione allo studio clinico.

La disponibilità di informazioni scritte in modo chiaro o di maggior tempo per discutere dello studio con ogni partecipante porta benefici considerando che la maggior parte delle persone, se opportunamente informata, è in grado di comprendere cosa sia uno studio clinico (14).

Bisogna inoltre ricordare che, nella maggior parte dei casi, il primo momento in cui viene chiesto a una persona di prendere

parte a uno studio clinico è quando viene formulata la diagnosi di una malattia, oppure nel caso di una ricaduta, entrambe situazioni critiche e difficili da affrontare. Sapere prima cosa sia uno studio clinico aiuterebbe il paziente nel decidere se partecipare, scelta da prendere sulla base di un'informazione che deve essere completa, sia per quanto riguarda la diagnosi, sia per quanto riguarda i risultati attesi dal trattamento proposto.

Gli “addetti ai lavori” dovrebbero seguire un percorso di formazione sul come coinvolgere i pazienti nel processo di ricerca: la collaborazione nella gestione e nella conduzione della ricerca è una sfida per i medici e ci vorrà tempo per sviluppare una buona comunicazione e la giusta fiducia tra le parti. Conferenze e incontri con programmi che comprendano ricercatori, medici e membri di associazioni possono essere di aiuto, la Giornata internazionale della ricerca clinica va in questa direzione. Sarebbe inoltre utile per la comunità medico-scientifica attuare una strategia che permetta di mantenere una stretta relazione con le associazioni di pazienti, informandole sugli studi clinici condotti a livello nazionale e internazionale e rendendo disponibili tali informazioni anche su siti internet ed utilizzando i media per promuovere la ricerca. Un buon esempio di questo tipo di collaborazione è la conferenza europea sul tumore del mammella (European Breast Cancer Conference) promossa congiuntamente sia da società medico scientifiche (EORTC e EUSOMA) sia dalle associazioni di pazienti (EUROPA DONNA) che riesce a organizzare un programma di aggiornamento scientifico biennale nel quale tutte le parti si muovono alla pari (15).

Ruolo delle associazioni di pazienti nella messa a punto degli studi, nell'approvazione dei farmaci e nella tutela dei partecipanti alla ricerca

Il coinvolgimento delle associazioni di cittadini e pazienti nell'intero processo di sviluppo di una ricerca è un fenomeno relativamente recente, seppure in crescita. Per capire se e quanto esista, sono state condotte numerose indagini sulla collaborazione di cittadini, pazienti e loro associazioni negli studi clinici. Nel 2001 è stata condotta un'indagine con l'obiettivo di valutare il grado di coinvolgimento dei gruppi di pazienti nel lavoro dei centri che coordinano gli studi clinici, oltre che la natura del coinvolgimento negli studi clinici randomizzati coordinati da quei centri (16). L'indagine conclude che “...*il coinvolgimento dei consumatori nel disegno e negli studi clinici controllati sembra aumentare e sembra essere bene accetto dalla maggior parte dei ricercatori. Tale coinvolgimento sembra verosimilmente aumentare la pertinenza delle domande e i risultati ottenuti negli studi controllati*”.

Marsden e Bradburn invece hanno descritto la collaborazione tra medici e pazienti nel disegno di un protocollo di uno studio clinico randomizzato nazionale sulla terapia ormonale sostitutiva (17); gli autori concludono che “...*l'interazione medico-paziente fornisce un punto di partenza per negoziare i potenziali conflitti sul disegno dello studio e nella scelta di quali risultati debbano essere misurati*”.

E' storica negli Stati Uniti l'esperienza della National Breast Cancer Coalition, che fin dagli inizi della sua attività aveva

tra i suoi scopi il coinvolgimento nella ricerca clinica. Avendo condotto con successo una campagna per una importante raccolta di fondi, provenienti dagli stanziamenti del Dipartimento della difesa, la National Breast Cancer Coalition volle essere coinvolta nel processo di decisione che avrebbe stabilito come e per quali progetti i fondi sarebbero stati impiegati. Al fine di garantire la presenza di un gruppo bene informato di rappresentanti di pazienti, la National Breast Cancer Coalition ha messo anche a punto il progetto LEAD, un programma di formazione che affronta tutti i temi rilevanti legati alla ricerca clinica, dalla epidemiologia alla ricerca molecolare.

Così la National Breast Cancer Coalition descrive la sua posizione sul coinvolgimento delle associazioni di pazienti nel processo di ricerca: *“...le associazioni per la lotta al tumore alla mammella che sono state istruite e formate e che rappresentano i pazienti, devono essere significativamente coinvolte in tutti gli aspetti del processo decisionale. Questo è l'unico modo per garantire che i fondi siano adeguatamente destinati ed effettivamente spesi per migliorare le strategie per sconfiggere la malattia”* (18).

Da diversi anni EUROPA DONNA (19) provvede alla formazione dei suoi membri e attualmente questa iniziativa è finanziata dalla Commissione Europea. I più importanti ricercatori europei informano i partecipanti sugli ultimi sviluppi della ricerca e sui trattamenti contro il tumore della mammella. Anche l'European Cancer Patient Coalition organizza annualmente un master in advocacy con analoghe finalità (20). Nel Regno Unito il processo di integrazione tra consumatori, pazienti, laici ha fatto considerevoli progressi e dal 1996 i pazienti sono stati coinvolti per legge direttamente dalle istituzioni, in particolare dal Dipartimento della Salute del Servizio Sanitario Nazionale. Nel 2003 il gruppo è stato rinominato Involve (coinvolgere) (21), per meglio sottolineare il suo scopo e la sua connessione con il Policy Research Programme (PRP) del Dipartimento della Salute. Il PRP si occupa di salute pubblica, così come di ricerca sui servizi medici e di salute. Il gruppo NICE (National Institute of Clinical Excellence) (22) lavora con i forum di coinvolgimento del pubblico e dei pazienti e ora si è dotato anche di un gruppo di pazienti “esperti”. Sempre nel Regno Unito, i gruppi sugli studi clinici del NCRI (National Cancer Research Institute – Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro) che hanno un ruolo centrale nella ricerca sul cancro, eseguono le nomine mediante un processo trasparente; ogni gruppo comprende membri scientifici e rappresentanti di consumatori; i gruppi sono incaricati di sviluppare gli studi clinici nazionali sul cancro. Questo comporta la supervisione degli studi in atto, la valutazione dei problemi legati alla ricerca, lo sviluppo di proposte, assicurando fondi dal National Cancer Research Institute (23).

I consumatori (pazienti malati di cancro e/o parenti) siedono anche nel consiglio del National Cancer Research Institute. Il NTRAC - National Translational Cancer Research Network (24), coinvolge anch'esso i consumatori. Nel Regno Unito, oltre a iniziative nazionali, ne esistono altre locali che coinvolgono i rappresentanti di consumatori.

A livello europeo, è stato istituito l'European Patients' Forum con lo scopo di formare un gruppo paneuropeo di asso-

ciamenti di pazienti (cioè, associazioni con membri presenti e organizzati in più paesi della comunità europea) a cui rivolgersi e da consultare su problemi che riguardano gli interessi del paziente all'interno del dibattito europeo sulla salute (25). Membri dell'European Patients' Forum sono coinvolti anche dall'Agenzia Europea per la Valutazione dei Farmaci, EMEA European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (26). Nel luglio 2005 il Consiglio dei Ministri ha nominato due rappresentanti di pazienti nel consiglio direttivo dell'EMEA e uno di questi rappresentanti è un membro del comitato dell'European Patients' Forum. Questa scelta ha scatenato polemiche riguardo alla trasparenza dei finanziamenti di alcune organizzazioni del Forum (27), a ribadire il ruolo strategico che viene attribuito da più parti alle associazioni dei pazienti.

Negli Stati Uniti la Food And Drug Administration (28) ha incluso rappresentanti di consumatori nella sua assemblea consultiva. Il loro ruolo è di fare da collegamento tra l'assemblea costitutiva dell'agenzia, i consumatori e le loro organizzazioni e facilitare il dialogo sulle questioni scientifiche che interessano i consumatori. La FDA ha istituito inoltre un Cancer Liaison Program che coinvolge i pazienti e i loro familiari nel processo di approvazione dei farmaci tumorali, negli studi clinici e nell'accesso alle terapie ancora in studio.

La FDA seleziona e forma i rappresentanti di pazienti, che prestano consulenza ai pazienti stessi nella fase di pre approvazione degli studi clinici per lo sviluppo di un nuovo farmaco (29).

A livello europeo, la direttiva sugli studi clinici (30) rende obbligatorio includere nei comitati etici per la ricerca anche membri laici, nel numero di un terzo dei membri totali: *“...Un comitato etico dovrebbe essere composto da non più di venti persone, di cui almeno un terzo dovrebbero essere membri laici e almeno la metà di loro dovrebbero essere persone che non abbiamo mai lavorato in ambito medico sanitario”*. In Italia, dove dal 1998 le associazioni di pazienti o cittadini possono - per legge - prendere parte ai comitati etici di ricerca, il ruolo dei rappresentanti “laici” non è chiaro. In un recente studio italiano (31) è stato richiesto a un campione di oncologi cosa pensassero sul ruolo e il valore della partecipazione dei volontari/laici nell'attività dei comitati etici di ricerca. Dei 79 rispondenti, che erano informati sulla presenza dei laici/volontari tra i membri dei comitati etici di ricerca, la maggior parte valutava il loro ruolo importante per le attività del comitato (63 per cento), mentre il 22 per cento riferisce che la partecipazione dei volontari e dei laici nelle attività dei comitati etici di ricerca potrebbe essere considerata puramente formale o solo (per il 17 per cento) centrata su aspetti etici, come la valutazione del consenso informato.

Come ultima nota incoraggiante, va ricordato che in Italia alcuni dei progetti di ricerca sottoposti per un finanziamento indipendente dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) sono stati presentati proprio da associazioni di pazienti in collaborazione con clinici e ricercatori (Giuseppe Traversa, AIFA, comunicazione personale). Tra queste due esempi riguardano l'Associazione Italiana Lotta alla Sclerodermia e la FAIP, Federazione Associazioni Italiane Paratraplegici.

Il ruolo nella lobby

Supportare la ricerca, non solo mediante la partecipazione, ma anche facendo attività di lobby per aumentare i fondi e gli investimenti per la ricerca, è diventato un importante interesse di coloro che hanno avuto esperienza di una malattia. Le organizzazioni di pazienti esercitano pressioni sui governi e, a livello europeo sulle istituzioni dell'Unione Europea, per ottenere investimenti e fondi da destinare alla loro patologia perché sono ben conscie dell'importanza della partecipazione agli studi clinici, sia come singoli individui sia come membri di gruppi di sostegno ai pazienti, allo scopo di aumentare le conoscenze sulla diagnosi e sul trattamento. Molte associazioni sono anche consapevoli della necessità di condurre ricerche cliniche il più possibile indipendenti e innovative, per la cui messa a punto è fondamentale considerare il punto di vista dei pazienti sia per la focalizzazione del quesito da studiare sia per la definizione dei risultati attesi rilevanti per i pazienti.

Alle esigenze ed istanze portate avanti dalle associazioni di pazienti, rispondono anche le industrie farmaceutiche, che negli ultimi anni stanno organizzando gruppi di lavoro e studio ad hoc (32). Questo accade non solo negli interessi e a vantaggio del paziente, ma anche in seguito a precise strategie di marketing. È importante ricordare che molti degli studi clinici sui farmaci sono gestiti e finanziati dalle industrie

farmaceutiche, mentre è drammaticamente carente la ricerca indipendente.

Infine, va sottolineato che anche l'area della ricerca clinica al di fuori degli studi clinici randomizzati deve essere considerata con attenzione dalle organizzazioni di pazienti, in particolare nel campo dell'outcome research, una disciplina che misura l'efficienza degli interventi in sanità usando varie misure di risultato, dalle tradizionali misure cliniche (controllo del sintomo, gravità della malattia e avanzamento o sopravvivenza) alla qualità della vita correlata alla salute e alle valutazioni dei costi (33). Si tratta il più delle volte di studi osservazionali (cioè, che non prevedono interventi sperimentali) sia retrospettivi sia prospettici condotti su un ampio campione di pazienti usando i cosiddetti Patient-Reported Outcome, ovvero misure che prevedono un diretto coinvolgimento dei pazienti (come ad esempio questionari sulla qualità della vita).

Il valore di questo tipo di studio è spesso dubbio ed espone al rischio di un mero utilizzo commerciale; per questi studi non è richiesta la valutazione da parte di un comitato etico e i pazienti non sono sempre adeguatamente informati in termini di come le loro valutazioni saranno gestite, utilizzate e diffuse.

Per tali motivi il ruolo di tutela da parte dei rappresentanti dei pazienti diventa ancora più importante.

Referenze citate nel testo

- Hemminki and Kellokumpu-Lehtinen Harmful impact of EU clinical trials directive. *BMJ* 2006, 332: 501. <http://bmj.bmjournals.com> Accesso del 28/4/2006
- http://www.saveeuropeanresearch.org/index_italian.cfm Accesso del 2/5/2006
- O'Connel D, Mosconi P. An active role for patients in clinical research? In press *Drug Development Research*
- http://www.ecrin.org/ecrin_files/home.php?level=1 Accesso del 28/4/2006
- Ellis PM, Butow PN, Tattersall MH, Dunn SM, Houssami N. 2001. Randomized clinical trials in oncology: understanding and attitudes predict willingness to participate. *J Clin Oncol* 19: 3554.
- Dazzi D, Agnetti B, Bandini L. 2001. What do the people think (and know) about informed consent for participation in a medical trial. *Archives of Internal Medicine* 161: 768.
- Mosconi P, Giolo A, Poli P, Apolone G. 2003. Do health consumers and citizens differ on attitude toward clinical research? Results from two surveys in Italy. *Journal of Preventive Medicine and Hygiene* 44: 88.
- Ellis PM, Dowsett SM, Butow PN Tattersall MH. 1999. Attitudes to randomized clinical trials amongst out-patients attending a medical oncology clinic. *Health Expectations* 2: 33.
- Joffe S, Cook EF, Cleary PD, Clark JW, Weeks JC. 2001. Quality of informed consent in cancer clinical trials: a cross-sectional survey. *Lancet*; 358: 1772.
- www.cancerworld.org/CancerWorld/moduleStaticPage.aspx?id=772&id_sito=5&id_stato=1 Accesso del 21/4/2006
- http://www.istitutotumori.mi.it/INT/InfoPubblico/Educational/Dossier_INT/studiclinici.pdf Accesso del 27/4/2006
- http://www.aimac.it/informazioni/libretti/articolo.php?id_articolo=444&id=259 Accesso del 3/5/2006
- http://www.aism.it/includes/homepage/home_core_10304.asp?cat=10304&id=212 Accesso del 2/5/2006
- Featherstone K, Donovan JL. 2002. Why don't they just tell me straight, why allocate it? The struggle to make sense of participating in a randomised controlled trial. *Soc Sci Med* 55: 709.
- www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=468656 Accesso del 20/4/2006
- Hanley B, Truesdale A, King A, Elbourne D and Chalmers. 2001. Involving consumers in designing, conducting, and interpreting randomized controlled trials: questionnaire survey. *BMJ*. 322: 519.
- Marsden J, Bradburn J. 2004. Patient and clinician collaboration in the design of a national randomized breast cancer trial. *Health Expectations* 7: 6.
- NBCC Position Statement on Breast Cancer Advocate Involvement in the Research Process April 2003 <http://www.stopbreastcancer.org> Accesso del 20/4/2006
- www.cancereurope.org/europadonna Accesso del 28/4/2006
- www.cancereurope.org/ecpc Accesso del 27/4/2006
- www.invo.org.uk Accesso del 2/5/2006
- www.nice.org.uk Accesso del 21/4/2006
- www.ncrn.org.uk/Csg/index.asp Accesso del 2/5/2006
- www.ntrac.org.uk Accesso del 28/4/2006
- www.europeanpatientsforum.org Accesso del 28/4/2006
- www.emea.eu.int Accesso del 21/4/2006
- Cattaneo A. Lo European Patients' Forum rappresenta gli interessi dei pazienti o dell'industria? *Ricerca & Pratica* 2005; 21: 258. <http://www.partecipasalute.it/associazioni/european-patients-forum.pdf>
- www.fda.org Accesso del 20/4/2006
- www.fda.gov/oashi/cancer/pconback.html Accesso del 2/5/2006
- <http://www.partecipasalute.it/partecipa/comitati001.php> Accesso del 25/4/2006
- Mosconi P, Colombo C, Labianca R, Apolone G. 2006. Oncologists' opinions about research ethics committees in Italy: an update, 2004. *European J Cancer Prevention* 15: 91-94
- Moynihan R, Heath I, Henry D. 2002. Selling sickness: the pharmaceutical industry and disease mongering. *BMJ* 324: 886.
- Apolone G. 2003. Clinical and Outcome Research in Oncology. The need for integration. *Health and QOL Outcomes* 1: 3.