

**Orientarsi in salute e sanità
per fare scelte consapevoli**

LA DISPENSA



PROGETTO PARTECIPASALUTE



Realizzato con il sostegno di

COMPAGNIA
di San Paolo

Settembre 2008
ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE “MARIO NEGRI”, MILANO

Nessuna parte di questo manuale può essere riprodotta o trasmessa sotto ogni forma e con qualsiasi mezzo – elettronico, meccanico, inclusa la fotocopiatura, la registrazione e ogni altra forma o sistema d’archiviazione e recupero – senza l’autorizzazione a utilizzare i contenuti dell’opera originali.

Le richieste d’autorizzazione alla riproduzione o alla citazione del materiale contenuto in questo manuale devono essere inviate a:
Dr.ssa Paola Mosconi
Istituto di Ricerche Farmacologiche “Mario Negri”
Via La Masa 19, 20156 Milano – e-mail: mosconi@marionegri.it

Come nasce questa dispensa

Il corso per rappresentanti di associazioni di cittadini e pazienti organizzato ogni anno da *Partecipasalute* può contare ora su una dispensa che ne presenta i principali contenuti: dalla sperimentazione clinica all'informazione in medicina e sanità; dall'incertezza ai conflitti di interesse, ai comitati etici; da come funzionano le agenzie regolatorie dei farmaci al mondo dell'associazionismo in ambito sanitario.

La dispensa è cresciuta di anno in anno insieme ai diversi protagonisti dei corsi: scritta per buona parte dai docenti stessi, in una prima versione è stata "sperimentata" all'interno del corso del 2007 e quindi modificata in base alle indicazioni e le esigenze emerse tra quei fruitori.

Ogni capitolo, inoltre, è stato rivisto da almeno un rappresentante di associazione o componente laico di comitato etico.

I contenuti della dispensa offrono un quadro generale dei vari temi che verranno approfonditi durante il corso attraverso incontri con esperti, discussioni e lavori di gruppo.

AUTORI

- Giovanni Apolone, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano
- Luca Carra, Agenzia di editoria scientifica Zadig, Milano
- Sergio Cima, Agenzia di editoria scientifica Zadig, Milano
- Cinzia Colombo, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano
- Alessandro Liberati, Centro Cochrane Italiano; Università degli studi di Modena e Reggio Emilia
- Gaia Marsico, Consorzio Mario Negri Sud, Santa Maria Imbaro (Chieti)
- Paola Mosconi, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano
- Monica Oldani, Agenzia di editoria scientifica Zadig, Milano
- Vanna Pistotti, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano
- Eugenio Santoro, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano
- Roberto Satolli, Agenzia di editoria scientifica Zadig, Milano

REVISORI

- Ines Benedetti, AILS Associazione italiana lotta alla sclerodermia, Milano
- Ilaria Carretta, Comitato etico Ospedale San Raffaele, Milano
- Maria Gloria De Bernardo, Comitato etico Azienda ospedaliera, Verona
- Maria Di Ottavio, Associazione Attivecomeprima, Milano
- Alberto Fontana, Unione italiana lotta alla distrofia muscolare (UILDM), Padova
- Carmela Mandas, FDG Federazione diabete giovanile, Cagliari
- Annalisa Marzot, Comitato etico ASL 9, Grosseto
- Marisa Monari, Associazione ADOCM Crisalide, Rimini
- Silvia Nidasio, MOVI Movimento di volontariato italiano, Fed. Lombardia, Milano
- Rosita Orlandi, Comitato etico indipendente Policlinico di Bari
- Pierluigi Pennati, ASNPV Associazione Nazionale Psoriasi e Vitiligene Onlus, Milano
- Dafne Rossi, Associazione Serena, Siena
- Roberto Trefiletti, Federconsumatori Lombardia, Milano
- Luisa Villa, Altroconsumo, Milano
- Adele Zuccolini, Comitato etico Arcispedale Santa Maria Nuova, Reggio Emilia

Meno ricerca ma di migliore qualità

Alessandro Liberati

Revisori: Ines Benedetti, Ilaria Carretta

Obiettivi delle sperimentazioni cliniche

I pazienti che collaborano a una sperimentazione clinica si sottopongono a disagi nella speranza di avere accesso a una terapia migliore di quella esistente, ma anche di poter dare un contributo alla collettività e ad altre persone colpite dalla stessa malattia.

In una situazione ideale lo scopo della ricerca clinica è quello di rispondere a un quesito stimolato dalla pratica clinica, che sulla base delle conoscenze correnti non ha una risposta adeguata. Il fine ultimo della ricerca clinica infatti, deve essere quello di produrre conoscenze utili per la cura dei pazienti. Questo obiettivo non è tuttavia sempre perseguito e i protocolli di ricerca suscitano molti interrogativi sui veri intenti delle sperimentazioni promosse dai ricercatori e dalle case farmaceutiche. Perplexità, rabbia, sconforto, sono sentimenti consueti per chi, abituato alla lettura critica di protocolli di ricerca, si confronta quotidianamente con sperimentazioni inutili, o fuorvianti, che perdono di vista la nobile funzione della ricerca. In questi casi la ricerca sottrae risorse umane, economiche e strutturali, impegna i pazienti che mettono a disposizione il proprio tempo e il proprio corpo in un progetto che forse non produrrà cambiamenti nella cura dei pazienti coinvolti e nemmeno dei pazienti che verranno dopo di loro.

Affidabilità delle sperimentazioni cliniche

Il disegno dello studio

La descrizione dei metodi della ricerca e il disegno dello studio ci permettono di comprendere in anticipo se una metodologia è affidabile e quali risposte possiamo o non possiamo ottenere da uno studio clinico. In alcune situazioni la descrizione di obiettivi e metodi non è convincente, per esempio se lo studio dichiara di voler affrontare una questione per la quale sono già disponibili risposte, o affronta un problema che non ha rilevanza clinica, o non dichiara quanti pazienti recluterà, o prevede di reclutarne un numero troppo piccolo. Inoltre, la descrizione dello studio può prevedere una interruzione dello stesso, o la non pubblicazione a discrezione di chi lo finanzia.

La crisi di credibilità 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. Per questo molti studiosi hanno promosso iniziative miranti a risvegliare le coscienze assopite dei ricercatori e dei responsabili del finanziamento della ricerca non commerciale. Fra le diverse cause di questa crisi di credibilità sono le seguenti:

- scarsa trasparenza nella definizione delle priorità;
- mancanza di autonomia dei ricercatori clinici nei confronti dei propri sponsor;
- indebita intrusione degli interessi commerciali nei problemi dei pazienti;
- mancanza di fondi per la ricerca indipendente, quella cioè promossa dai ricercatori in prima persona a partire dal tentativo di rispondere a reali bisogni assistenziali;
- scarsa consapevolezza che la ricerca clinica ed epidemiologica è parte integrante dei doveri degli operatori sanitari.

Come si vede si toccano questioni molto ampie e complesse e che hanno una radice strutturale negli insufficienti investimenti pubblici nella ricerca. Si tratta altresì di problemi che dovrebbero essere affrontati attraverso profonde trasformazioni delle politiche sanitarie e degli investimenti sociali, come si vedrà più avanti. Il cittadino informato parteciperebbe attivamente a una sperimentazione clinica se fosse preparato all'idea che la 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 sempre più spesso la medicina si presenta come foriera di certezze circa l'efficacia di terapie e interventi personalizzati. La sperimentazione appare invece estranea in una società nella quale viene trasmessa un'idea deterministica e non probabilistica della natura 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.¹ L'idea che si debba sperimentare suona come una strana necessità, più suggestiva di pressapochismo e scarsa deontologia professionale ("vogliono sperimentare sulla mia pelle..."), che di un modo onesto e profondamente etico di affrontare esplicitamente le situazioni di incertezza.

Ricerca clinica, trasparenza e regole

I ricercatori sono tenuti a documentare in modo completo e accessibile i risultati dei loro studi, e delle sperimentazioni cliniche in particolare. Hanno il dovere etico della trasparenza e devono sentirsi responsabili di tutti i loro atti nel momento in cui partecipano alla produzione di conoscenze verso la comunità scientifica alla quale appartengono e verso i pazienti cui chiedono di partecipare agli studi (e del pubblico in generale).

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

- 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;
- garantire meccanismi di massima e allargata accessibilità dei risultati delle sperimentazioni cliniche;
- riconoscere l'esistenza dei conflitti di interesse e del loro impatto sui risultati delle sperimentazioni cliniche.

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 di un singolo studio, anche se pubblicato con risalto su una importante rivista internazionale. Quando i dati sono ancora pochi e non ottenuti indipendentemente da più gruppi di ricerca, è necessario valutare i loro risultati con attenzione. Occorre anche porre attenzione al grande supporto di marketing e divulgazione che ricevono gli studi quando dimostrano l'efficacia di nuovi prodotti e tecnologie che hanno un potenziale impatto commerciale. La mancata pubblicazione (*publication bias* nel gergo tecnico) e la tendenza degli studi sponsorizzati a dare risultati a favore del trattamento sperimentale (in misura maggiore di quanto atteso su base casuale) sono fattori che devono indurre alla prudenza. Secondo un recente studio, quasi un terzo degli studi apparsi su riviste ad alto profilo scientifico vengono ridimensionati nel giro di qualche anno dalla loro prima pubblicazione, non tanto perché le conclusioni degli studi fossero sbagliate quanto piuttosto perché l'enfasi data all'interpretazione iniziale del loro risultato era eccessiva, non teneva conto del grado di imprecisione statistica dei risultati e della loro non conferma in ambiti differenti.

Alcuni studi condotti nel 1998 e 2002^{2,3} hanno valutato criticamente alcuni articoli scientifici e mostrano come gli autori della maggior parte degli articoli esaminati (77 per cento e 81 per cento nei due campioni rispettivamente) analizzassero i propri risultati senza cercare di interpretarli nel contesto degli altri studi, piuttosto dando una lettura parziale e isolata dal contesto. Questi comportamenti sono particolarmente preoccupanti perché portano a una inutile duplicazione di sforzi,³ e a confusione in chi legge il singolo articolo e vuole farsi un'idea equilibrata.

La totalità degli studi

Secondo Bradford Hill (uno dei maestri della moderna metodologia clinica), ogni lavoro scientifico dovrebbe rispondere a quattro quesiti fondamentali:

- perché si è intrapreso lo studio?
- che cosa hanno fatto esattamente i ricercatori che l'hanno condotto?
- quali risultati sono stati ottenuti?
- quale significato hanno questi risultati?

La pubblicazione dei risultati

Ormai da un decennio è stato documentato in letteratura quel fenomeno (noto come *publication bias*) per cui si pubblicano gli studi che hanno risultati positivi e non si pubblicano gli studi con risultati nulli o non conclusivi a favore di un trattamento o intervento. Al fenomeno contribuiscono sia i singoli ricercatori, sia le politiche editoriali delle riviste, sia gli sponsor della ricerca. Questo dibattito ha occupato, con alterne vicende e variabili ondate di interesse, le pagine delle maggiori riviste scientifiche.

La registrazione degli studi

La creazione di registri delle sperimentazioni cliniche potrebbe contribuire a una maggiore trasparenza, soprattutto se la registrazione delle sperimentazioni cliniche al momento della loro attivazione venisse resa obbligatoria per ricercatori e sponsor. Recentemente un importante passo avanti è stato fatto con una 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 mondo. 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, vengono interrotti e non giungono alla completa pubblicazione.

Oggi esistono a livello internazionale oltre 100 registri nazionali, internazionali, di specialità, di specifiche case farmaceutiche, eccetera, con un grado variabile di accessibilità e di copertura di informazioni raccolte. In Italia abbiamo per esempio, 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, accessibile sia a utenti interni del sistema (sponsor, regioni e comitati etici) sia al pubblico. Esistono inoltre altri registri aperti al pubblico, nei quali gli studi registrati non provengono da un universo sistematico ma dalla scelta volontaria degli organizzatori degli studi.

Permangono tuttavia ancora molti dubbi sulla reale fattibilità della completa registrazione di tutte le sperimentazioni cliniche che vengono avviate; sarebbero in questo senso importanti e necessarie decisioni altrettanto stringenti assunte dalle Autorità che regolano le sperimentazioni cliniche a livello nazionale e internazionale.

In ogni caso, la registrazione delle sperimentazioni cliniche non può considerarsi la cura per tutti i mali: anche se tutti gli studi fossero completamente registrati, e la loro esistenza rintracciabile, questo non garantirebbe la completa trasparenza della loro pubblicazione.

Distorsioni della ricerca clinica

La pubblicazione selettiva

C'è un altro tipo di distorsione nel processo di pubblicazione (*outcome reporting bias* o distorsione nel resoconto dei risultati)^{4,5}: essa consiste nel riportare in modo selettivo e parziale i risultati di uno studio dando enfasi ai risultati che dimostrano un maggiore effetto dei trattamenti, o comunque non presentando tutto ciò che si era originariamente progettato di studiare. Circa un terzo dei risultati originariamente studiati non viene completamente riportato negli articoli pubblicati, con particolare censura per quanto riguarda gli effetti collaterali. Fanno sempre parte di questa mancanza di trasparenza le motivazioni che portano alla sospensione anticipata delle sperimentazioni cliniche in presenza di risultati promettenti. La sospensione, in questi casi, non è prevista dal protocollo, e questo può portare alla diffusione di risultati erroneamente promettenti. Che la sospensione anticipata di studi in presenza di dati preliminari positivi

sia comunque una decisione rischiosa è cosa nota da tempo tra gli addetti ai lavori delle sperimentazioni cliniche. Non è infrequente, peraltro, la possibilità di interrompere uno studio che sembra dare risultati che non sarebbero graditi dallo sponsor che ha un interesse diretto nel trattamento studiato.

**I dossier
registrativi
dei farmaci**

Resta poi un altro grave limite di omissione apertamente e tranquillamente tollerato: quello che permette che i dossier di EMEA e FDA, anche una volta terminato l'iter registrativo e di approvazione di un farmaco, non siano di libero accesso a causa del segreto industriale e del diritto alla tutela della concorrenza commerciale. Questo evidentemente impedisce di valutare in modo trasparente la correttezza del processo seguito dalle agenzie regolatorie. E' inquietante che nessuno si opponga a questa mancanza di trasparenza in un campo nel quale la salute dei pazienti dovrebbe essere al primo posto. Eppure, quando si chiede a una paziente di partecipare a una sperimentazione clinica, le si chiede proprio di "accettare un potenziale rischio" in nome del principio altruistico del progresso delle conoscenze e della possibilità di trovare terapie sempre più efficaci sicure.

**Il medico è
condizionato**

Il servizio sanitario nazionale o l'assicurazione privata, finanziatori del sistema sanitario, regolano l'accesso alle prestazioni cliniche per garantire uniformità di trattamenti, appropriatezza di prestazioni e contenimento dei costi. In questo contesto si inserisce tuttavia l'industria biomedica che produce farmaci, apparecchiature, materiale di consumo, e che mette in atto interventi di marketing atti a condizionare gli operatori sanitari e a far assumere comportamenti prescrittivi per lei vantaggiosi. Di fronte al paziente c'è quindi un professionista della medicina, esposto a condizionamenti lavorativi, economici, diretti, di prestigio e carriera, che deve scegliere tra le opzioni che il finanziatore gli lascia come possibilità, ma che è a sua volta bersaglio di una promozione industriale che lo incentiva, con vari mezzi, a consumare risorse.

Contrariamente a quello che avviene in molti altri settori industriali, l'informazione/pubblicità/propaganda di prodotti sanitari non si rivolge generalmente al consumatore finale ma al medico, che non consuma e non paga ma prescrive un prodotto a un paziente che spesso non paga direttamente e che, comunque, non sceglie. In base a quali criteri il medico decide quale farmaco o tecnologia prescrivere? In teoria, sulla base dell'integrazione tra le migliori informazioni scientifiche e la propria personale esperienza.

**I conflitti
di interesse**

Ma la realtà è più complessa: le informazioni disponibili sono asimmetricamente prodotte (non tutto quello che dovrebbe essere studiato e ricercato 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 scetticismo 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.⁶ In termini generali si dice che si verifica un conflitto di interesse 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 a essere indebitamente influenzato da un interesse secondario (guadagno economico, vantaggio personale). Perché si verifichi una condizione di conflitto di interesse 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 conflitto di interesse è dannoso per l'operato del medico in quanto può minare la sua credibilità di giudizio. Nonostante che il dibattito su questo tema sia molto vivace (anche se spesso non affronta alla radice il problema dei vincoli strutturali che lo determinano) c'è ampio consenso nel ritenere che i conflitti di interesse potenziali od anche solo ipotizzabili possano essere altrettanto dannosi di quelli reali. Ciò che rende particolarmente serio il problema dei conflitti di interesse in campo sanitario è che essi possono esercitare la loro influenza già fin dal momento della produzione delle conoscenze in vario modo: attraverso, per esempio, il disegno "addomesticato" dei protocolli, la violazione di regole importanti nella conduzione e ana-

lisi delle sperimentazioni cliniche e attraverso la esagerazione/strumentalizzazione nell'interpretazione dei risultati.

Nell'analisi dell'impatto che il conflitto di interessi può avere sulla produzione dei risultati di sperimentazioni cliniche si è puntata l'attenzione soprattutto sull'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 risultato è frutto non tanto del fatto che questo tipo di interessi sia in assoluto più pericoloso di altri, quanto perché probabilmente è più facile da individuare. Molte analisi 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 da enti non aventi finalità di lucro o da organismi di ricerca indipendenti.

I metodi di condizionamento sono molteplici:

- la selezione a monte, da parte degli sponsor, dei ricercatori "più adatti" a produrre certi risultati;
- la selezione del tipo di disegno più favorevole e in particolare quella del "controllo" (placebo al posto di un controllo attivo e controllo attivo usato in dosi e modalità subottimali), che è potenzialmente più favorevole al nuovo prodotto;
- la soppressione della pubblicazione dei risultati sfavorevoli o maggior difficoltà a pubblicare comunque gli studi negativi (distorsione 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 conflitti di interesse nel campo della produzione scientifica, con particolare riferimento alle sperimentazioni cliniche. Si tratta, ovviamente, della punta di un iceberg, 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 e all'interesse privato. Un'ampia discussione su questo tema si trova anche nel capitolo *Incertezza e conflitti di interesse in medicina*.

Il finanziamento della ricerca clinica nel SSN

L'assistenza sanitaria è vista sempre di più come costo difficile da controllare invece che come occasione di sviluppo. I sistemi sanitari peraltro investono poco in ricerca e, di conseguenza, hanno scarsa capacità di influenzarne natura, percorso e caratteristiche, finendo per trovarsi 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 l'attuale configurazione dei servizi e degli spazi di uso appropriato.

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 SSN. In realtà, il SSN destina risorse per la ricerca. 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, eccetera) e attraverso il Fondo per la Ricerca Sanitaria rivolto a sostenere l'attività degli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico (IRCCS) e di altre istituzioni del Servizio Sanitario Nazionale che ricevono fondi per la parte corrente di ricerca. Una parte minoritaria di questo fondo viene destinato alla cosiddetta ricerca finalizzata che serve a finanziare progetti presentati da vari enti. Questa parte del Fondo per la ricerca sanitaria 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'AIFA) un luogo di riferimento preciso per il finanziamento.

Attraverso i diversi passaggi legislativi che hanno seguito l'istituzione del Servizio Sanitario Nazionale con la legge n. 833 del 1978, si è arrivati nel 2001 all'esplicitazione dei livelli essenziali di assistenza (LEA) come: "Le prestazioni [...] garantite dal Servizio Sanitario Nazionale a titolo gratuito o con partecipazione

alla spesa”.⁷ Oltre a definire ciò di cui il Servizio sanitario nazionale 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:

- non rispondono a necessità assistenziali tutelate in base ai principi ispiratori del Servizio Sanitario Nazionale;
- 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 Servizio Sanitario Nazionale italiano ha scelto 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. Tuttavia non è chiaro poi come, nel concreto, questa apertura preveda una presa in carico attiva e programmata della ricerca, da parte del Servizio Sanitario Nazionale, né che cosa esso intenda fare, o far fare, per acquisire queste conoscenze.

I dati regolarmente prodotti dall’Osservatorio per le Sperimentazioni cliniche del Ministero della Salute parlano chiaro su chi fa sperimentazione clinica in Italia. Sulla base del rapporto del 2006 dell’Osservatorio Nazionale delle Sperimentazioni Cliniche (relativo ai protocolli di ricerca attivati in Italia fino al Dicembre 2005; disponibile su <https://oss-sper-clin.agenziafarmaco.it/>) sono state condotte o sono in corso in Italia 3.527 sperimentazioni cliniche (54 per cento circa di fase III, 34 per cento di fase II, 2 per cento di fase I e il restante 10 per cento di fase IV o di bioequivalenza). Sul totale, il 74 per cento sono sponsorizzate dall’industria farmaceutica mentre il 18 per cento sono state promosse da una fonte pubblica del Servizio Sanitario Nazionale, e specificamente 344 da un’Azienda sanitaria locale o Azienda Ospedaliera e 266 da un Istituto di ricovero e cura a carattere scientifico.

La ricerca indipendente

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 profit⁸ significativamente intitolato “...Per il miglioramento della pratica clinica, quale parte integrante dell’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 all’acquisizione di un marchio di mercato, quanto piuttosto al miglioramento delle strategie assistenziali.

Conseguenza operativa di questo orientamento è il primo bando dell’Agenzia italiana per il farmaco (AIFA) – attivato nel 2005 – che nasce con lo scopo esplicito di finanziare le 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 e operativi del Servizio Sanitario Nazionale. Il bando è articolato per sostenere tre filoni di ricerca: a) malattie rare; b) grandi trials 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 sua capacità di determinare la rinascita di una rete vitale di gruppi cooperativi di centri presso aziende sanitarie e ospedaliere, capaci di affrontare questioni di grande rilevanza clinica e assistenziale. Le regioni hanno da questo punto di vista una responsabilità importante di collaborazione con AIFA per il raggiungimento di questo obiettivo.

Va registrato come altro elemento positivo il fatto che anche alcune regioni si stanno muovendo. La Regione Emilia Romagna, per esempio, ha avviato il “Programma Ricerca e Innovazione della Regione Emilia Romagna” (denominato PRI-ER),⁹ volto al potenziamento della ricerca necessaria alla maturazione delle innovazioni clinico-organizzative e alla 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 nel-

la sua globalità. Al di là della promozione di specifici progetti che il PRI-ER ha avviato in campo oncologico, cerebrovascolare, sulla diagnostica ad alto costo, e altro ancora, la scommessa del Programma è quella di creare – dentro le aziende sanitarie – una infrastruttura capace di sostenere e promuovere la ricerca come parte integrante dell'atto assistenziale.

L'esperienza britannica

Molti sistemi sanitari a livello internazionale hanno da tempo riconosciuto la necessità di promuovere e sostenere una ricerca capace di rispondere ai quesiti assistenziali e organizzativi più importanti perché la sperimentazione clinica non commerciale è una componente essenziale dell'assistenza sanitaria, in quanto occasione per promuovere e acquisire conoscenze relativamente a bisogni inevasi. L'esempio maggiormente strutturato di intervento del servizio sanitario pubblico a sostegno e integrazione della ricerca industriale e 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 disponibili. Un interessante articolo apparso nel 2003 sul *British Medical Journal*¹⁰ spiega come diversi sistemi sanitari si stiano orientando verso il potenziamento di risorse a favore della ricerca non commerciale. Si dimostra anche che questo tipo di ricerca è in grado, laddove sostenuto per un numero sufficiente di anni e con un adeguato investimento infrastrutturale, di incidere su qualità e tipologia delle informazioni che vengono rese disponibili.

Prospettive

Occorre dunque, sul piano politico e sociale, che:

- i temi della ricerca biomedica a livello europeo diventino di pertinenza prioritaria degli organismi che si occupano della tutela della sanità pubblica e non siano di pertinenza dell'industria;
- i responsabili delle politiche sanitarie nazionali, regionali e aziendali assumano la piena consapevolezza che una capacità di governo della funzione di ricerca (e uno sforzo per liberare risorse materiali e organizzative a questo scopo) è un loro compito essenziale;
- le organizzazioni, le società scientifiche e i ricercatori facciano proprio lo slogan che un vecchio ma ancora drammaticamente attuale editoriale del *British Medical Journal* di oltre 10 anni fa invocava: "meno ricerca, ma ricerca di migliore qualità e più focalizzata ai bisogni dei pazienti";¹¹
- i Comitati Etici sfuggano dalla trappola di farsi valutare in base alla capacità di "metabolizzare e approvare protocolli" ma si impegnino per regole e modalità comuni, richiamando le autorità regionali e nazionali ai propri doveri di coordinamento, e battendosi per uscire da una situazione di "abbandono al proprio destino" di impotenti esecutori di decisioni prese altrove.

Bibliografia

1. Emanuel E, Wendler D, Grady G. What makes clinical Research ethical? *JAMA* 2000;283:2701-11. <http://www.bioethics.nih.gov/international/readings/framework/clinresethc.pdf>
2. Clarke M, Chalmers I. Discussion sections in reports of controlled trials published in general medical Journals: islands in search of continents. *JAMA* 1998;280:280-2
3. Clarke M, Alderson P, Chalmers I. Discussion sections in reports of controlled trials published in general medical journals. *JAMA* 2002;287:2799-801
4. Chan AW, Haart MT, Hrobjartsson A et al. Empirical evidence for selective reporting of outcome in randomised comparison of protocols to published studies. *JAMA* 2004;291:2457-65
5. Chan AW, Krieza-Jeric K, Schmid I, Altman D. Outcome reporting bias in randomised trials funded by the Canadian Institutes of Health Research. *CMAJ* 2004;171:735-40
6. Di Pietrantonj C, Demicheli V. I conflitti di interesse nella ricerca finanziata dall'industria farmaceutica. *Epidemiol Prev.* 2005 Mar-Apr;29(2):85-95.
7. 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*, 3.1. <http://www.ministerosalute.it/alimenti/nutrizione/nutApprofondimento.jsp?lang=italiano&label=all&id=334>
8. Martini N. Documento programmatico sulla sperimentazione clinica dei medicinali. Guida all'adozione dei decreti attuativi. Bollettino Informazione sui Farmaci (BIF) 2004;XI:6-8. http://www.agenziafarmaco.it/wscs_render_attachment_by_id/111.30602.1137602090158e343.pdf?id=111.30608.1137602090224
 9. Programma Ricerca & Innovazione Emilia Romagna (PRI ER). *Documento Programmatico Novembre 2004*. http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/aree_di_programma/ricercaeinnovazione/pr_prier.htm
 10. Chalmers I, Rounding C, Lock K. Descriptive survey of non commercial randomised control trials in the United Kingdom, 1980-2002. *Br Med J* 2003;327:1017-22
 11. Altman D. The scandal of poor medical research. *Br Med J* 1994;308:283-4