



INTERVENTI

Ricerca epidemiologica e norme etiche: perché in Italia gli studi osservazionali sono diventati «sperimentazioni non interventistiche»?

Epidemiological research and ethical regulations: why in Italy an observational study can be defined a «non-interventional trial»?

Francesco Rosmini,¹ Gabriella Scuderi²

¹ Centro nazionale di epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute, Istituto superiore di sanità, Roma

² Dipartimento di malattie infettive, parassitarie e immunomediate, Istituto superiore di sanità, Roma

Corrispondenza: Francesco Rosmini, Centro nazionale di epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute, Istituto superiore di sanità, viale Regina Elena 299, 00161 Roma; tel. 06 49904156, fax 06 49904170; e-mail: rosmini@iss.it

Riassunto

Nonostante le azioni volte all'unificazione, le normative sulla protezione dei soggetti di ricerca di paesi e istituzioni internazionali presentano differenze significative.

Le linee guida del Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) distinguono tra studi clinici ed epidemiologici, quelle del governo federale USA riguardano, fatte alcune eccezioni, tutta la ricerca su soggetti umani, mentre quelle italiane coprono solo gli studi clinici.

La ricerca epidemiologica italiana è quindi a rischio di essere condizionata in modo improprio da tali normative di settore. La ratifica delle linee guida sulla ricerca biomedica emanate nel giugno 2004 dal Consiglio d'Europa nell'ambito della Convenzione di Oviedo potrebbe contribuire a superare queste difficoltà.

(*Epidemiol Prev* 2005; 29(1): 48-50)

Parole chiave: etica, ricerca epidemiologica, studi osservazionali, normativa

Nella ricerca clinica si distingue il dovere del ricercatore di evitare che il soggetto in studio confonda la ricerca con la cura, in quella farmacologica di impedire che sia fatto oggetto di impropri interessi economici, in quella epidemiologica, non a carattere clinico, di tutelare i suoi diritti e il suo benessere. Questo ultimo dovere in realtà è costante in tutta la ricerca sull'uomo, ma risulta preminente in quella epidemiologica, mancando solitamente in essa rischi gravi alla salute o di sfruttamento.

Le politiche delle istituzioni internazionali e dei vari Paesi hanno promosso la protezione del soggetto in studio in modo discorde, come si può supporre dalla diversa rilevanza data dalle normative di 11 paesi europei alla revisione etica dei protocolli di ricerca.¹

L'inizio dell'attenzione internazionale verso l'etica della ricerca scientifica si fa risalire al Codice di Norimberga, che stabiliva le condizioni affinché non si ripetessero atrocità come quelle perpetrate dalla ricerca nazista. Tale documento era però implicitamente limitato alla protezione di soggetti sani adulti e competenti.²

Sulla stessa linea, ma estendendo il medesimo impegno verso i soggetti malati o vulnerabili, la successiva Dichiarazione di Helsinki (DH), un codice deontologico *in progress* della World Medical Association,³ nasceva per fornire raccomandazioni sulla ricerca clinica con particolare attenzione alle sperimentazioni.⁴ A tale documento è stata riconosciuta a livello internazionale l'autorità morale per divenire la base etica della ricerca sull'uomo.

Che la Dichiarazione di Helsinki fosse rivolta prevalentemente alla ricerca clinica⁴ è rilevabile dalla politica del Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) riguardo alla preparazione delle sue linee guida internazionali. Una prima linea guida a carattere generale fu preparata nel 1982 (ultima versione 2002) per applicare le raccomandazioni della Dichiarazione di Helsinki,⁵ ma poi, nel 1991, fu distinta una linea guida per gli studi epidemiologici.⁶

Negli Stati Uniti, per ragioni anche legate alle vicende scientifiche di quel paese, si è seguita un'altra politica. A seguito dello scandalo generato nell'opinione pubblica da alcuni studi anche non sperimentali, come quello famigerato di Tuskegee interrotto nel 1972,⁷ il governo federale si orientò, a partire dal 1974, verso un approccio più generale promulgando il *Belmont Report*, un documento che basava l'eticità della ricerca biomedica e comportamentale su tre principi (rispetto per la persona, beneficenza, giustizia).² Insieme al *Belmont Report* fu preparata la cosiddetta *Common rule* (ultima versione 1991), costituita da un insieme di norme che regolavano gli aspetti etici della ricerca finanziata dal governo federale senza distinguere tra ricerca clinica ed epidemiologica.⁸

In Italia le normative che tutelano gli esseri umani oggetto di ricerca sono state promulgate indirettamente nell'ambito del recepimento delle linee guida internazionali di buona pratica clinica (BPC) per le sperimentazioni cliniche (e) dei farmaci, avvenuto nel 1997.⁹ Tali linee guida

hanno lo scopo di armonizzare le procedure di sperimentazione dei principali paesi produttori di farmaci per ovviare alle complicazioni che nascevano dall'applicazione di procedure diverse, incluse quelle di protezione etica.¹⁰ In seguito, il Ministero della sanità (ora della salute) ha provveduto a stabilire struttura e funzioni dei comitati etici che dovevano approvare le sperimentazioni cliniche.¹¹ I comitati etici, inizialmente lasciati sorgere su iniziativa e secondo gli obiettivi delle varie istituzioni,¹² si trovarono nella necessità di conformarsi alla legge.¹³ Considerato che per legge la loro funzione era la valutazione dei protocolli di sperimentazione clinica, fu stabilito che, al fine di garantire le qualifiche e le esperienze necessarie a valutare gli aspetti etici e scientifico-metodologici degli studi proposti, dovevano preferibilmente avere membri con competenze cliniche e biostatistiche, ma non necessariamente epidemiologiche.¹¹

In Italia si è quindi inteso tutelare legalmente il soggetto di ricerca solo nel caso di sperimentazioni cliniche, dove il rischio per la salute del paziente e l'eventualità di un suo sfruttamento è più elevato. Alcuni paesi europei hanno adottato una politica simile, altri, come il Regno Unito, estendono la tutela anche ad altro tipo di studi.¹

Un indizio di quanto il punto di vista normativo stia diventando condizionante in Italia, si può rilevare in una vigente circolare del Ministero della salute¹⁴ riguardante, tra l'altro, la notifica ai comitati etici di studi non sperimentali, dove, insieme alla definizione epidemiologicamente corretta di studio «osservazionale», citata tra parentesi, è presente per lo stesso tipo di studi quella di «sperimentazione non interventistica», una definizione molto orecchiabile per chi è familiare con la ricerca clinica, ma, secondo la teoria epidemiologica, decisamente contraddittorio. Una sperimentazione o esperimento è tale solo se prevede un intervento di cui si vuole rilevare l'effetto.¹⁵ Definire ogni ricerca che coinvolge soggetti umani col metro della sperimentazione clinica fornisce un sistema di classificazione molto orientato che, oltre a essere scorretto, potrebbe diminuire la capacità di distinguere le implicazioni etiche dei vari tipi di studi da parte di membri dei comitati etici non esperti di ricerca; peraltro esistono sperimentazioni con interventi didattici o assistenziali di tipo sanitario¹⁶ che non sarebbero quindi coperti né dal decreto né dalla circolare.

Se da un lato le norme di legge legate alla buona pratica clinica hanno portato a favorire l'attenzione del mondo della ricerca verso l'etica delle sperimentazioni, esistono norme di legge che hanno per oggetto la tutela etica di altri aspetti della ricerca sull'uomo. Ancora una volta, una legge emanata qualche anno fa,¹⁷ e recentemente ampliata e riorganizzata,¹⁸ ha riguardato indirettamente studi scientifici su esseri umani, promuovendo il diritto alla *privacy* e alla riservatezza dei dati personali raccolti. Tale norma ap-

plicata alla ricerca scientifica non distingue tra ricerca clinica e ricerca epidemiologica. Prevede procedure informative (art.13)¹⁸ e di consenso da parte dei soggetti a cui appartengono i dati (art.23)¹⁸ o in alternativa l'approvazione del comitato etico (art.110, comma 1),¹⁸ tuttavia il suo impatto sull'atteggiamento etico dei ricercatori potrebbe essere limitato, in quanto spesso l'attività scientifica degli istituti che si occupano di ricerche sanitarie, tra cui l'Istituto superiore di sanità, è esonerata previa comunicazione al Garante (art.110, comma 1).¹⁸ In compenso però la legge (art.12)¹⁸ ha promosso la stesura di un codice deontologico,¹⁹ un'occasione di riflessione utile a stabilire le regole di comportamento dei ricercatori a cui sono affidati i dati personali.

In ambiente epidemiologico ricordiamo gli interventi di Paolo Vineis, che ha indicato uno schema di un codice deontologico,²⁰ e dell'Associazione italiana di epidemiologia, con un tentativo di qualche anno fa di stabilire linee guida etiche.²¹

Riteniamo quindi opportuno un atteggiamento maggiormente propositivo nei riguardi degli aspetti etici della ricerca da parte degli epidemiologi italiani, se si vuole che i comitati etici non diventino un semplice passaggio burocratico o una barriera impenetrabile per studi per i quali potrebbe essere necessario prendersi la responsabilità di limitazioni alla tutela dell'autonomia e alla protezione della *privacy* del potenziale soggetto di ricerca.²²

Lo spunto per questo risveglio potrebbe venire da una recente iniziativa del Consiglio d'Europa che, facendo seguito alla Convenzione di Oviedo sui diritti umani e la biomedicina,²³ ratificata dal nostro Parlamento nel 2001,²⁴ ma non ancora in vigore, ha pubblicato alla fine di giugno un Protocollo Aggiuntivo sulla ricerca biomedica,²⁵ con allegato *Explanatory Report*,²⁶ una linea guida molto circostanziata che prende in considerazione la protezione di soggetti coinvolti in studi interventistici (non necessariamente sperimentali), e che comprende nella definizione di «biomedicina» anche gli studi epidemiologici e di prevenzione.

Ringraziamenti: incoraggiamenti, suggerimenti e obiezioni sono venuti da Giuseppe Traversa, Silvia Declich, Pierluigi Morosini e Carlo Petrini. Il punto di vista espresso nell'articolo non è necessariamente quello dell'Istituto superiore di sanità.

Bibliografia

1. Hearnshaw H. Comparison of requirements of research ethics committees in 11 European countries for a non-invasive interventional study. *BMJ* 2004; 328:140-41.
2. Istituto Superiore di Sanità. Raccolta dei principali documenti internazionali sui principi etici della ricerca e dei principali documenti legislativi degli Stati Uniti e della Comunità Europea sulla bioetica. (a cura di G. Scuderi) 1998. *Serie Relazioni* 98/5.
3. World Medical Association. *Declaration of Helsinki*. Amended in the 52nd WMA General Assembly, Edimburg, Scotland, 2000; disponibile a: <http://www.wma.net/e/policy/b3.html>. (visitato 14/03/2003)

4. Riis P. Perspectives of the fifth revision of the Declaration of Helsinki. *JAMA* 2000; 284: 3045-46.
5. Council for International Organizations of Medical Sciences. *International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects*. CIOMS. Geneva, Novembre 2002; disponibile a: http://www.cioms.ch/guidelines_nov_2002_blurb.htm (visitato 26/5/2003).
6. Council for International Organizations of Medical Sciences. *International guidelines for ethical review of epidemiological studies*. CIOMS. Geneva 1991; disponibile a: http://www.cioms.ch/frame_1991_texts_of_guidelines.htm (visitato 12/3/2004).
7. Caplan AL. When evil intrudes. *Hastings Center Report* 1992; 22: 29-32.
8. US Department of Health and Human Services. National Institutes of Health, Office for Protection from Research Risks, 1991. *Protection of human subjects*, Revised June 18, 1991. Code of Federal Regulations. Title 45: Public Welfare, Part 46. Washington DC, US Government Printing Office; disponibile a: <http://ohrp.osophs.dhhs.gov/humansubjects/guidance/45cfr46.htm> (visitato 14/3/2003).
9. Ministero della sanità. Decreto Ministeriale 15 luglio 1997. Recepimento delle linee guida dell'Unione Europea di Buona Pratica Clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali. *Gazzetta Ufficiale* 18 agosto 1997, n.191 (Suppl. Ord. n.162).
10. McNay LA, Tavel JA, Oseekey K, McDermott CM, Mollerup D, Bechuk JD for the ESPRIT Group. Regulatory approvals in a large multinational clinical trial: the ESPRIT experience. *Controlled Clinical Trials* 2002; 23: 59-66.
11. Ministero della Sanità. Decreto Ministeriale 18 marzo 1998. Linee guida di riferimento per l'istituzione ed il funzionamento dei comitati etici. *Gazzetta Ufficiale* 28 maggio 1998, n.122.
12. Comitato Nazionale per la Bioetica. *Comitati etici* (27.2.1992). Presidenza del Consiglio dei Ministri, Dipartimento per l'Informazione e l'Editoria. Roma, 1992.
13. Spagnolo AG, Bignamini AA, de Francis A. I Comitati di Etica fra linee-guida dell'Unione Europea e decreti ministeriali. *Medicina e Morale* 1997; 47: 1059-98.
14. Ministero della Salute. Circolare Ministeriale 2 settembre 2002, n.6. Attività dei comitati etici istituiti ai sensi del decreto ministeriale 18 marzo 1998. *Gazzetta Ufficiale* 12 settembre 2002, n.214.
15. Last JM. *A Dictionary of epidemiology* (second edition). New York, Oxford University Press, 1988; pag. 45.
16. Dennis M, O'Rourke S, Slattery J, Staniforth T, Warlow C. Evaluation of a stroke family care worker: results of a randomised controlled trial. *BMJ* 1997; 314: 1071-76.
17. Legge 31 dicembre 1996, n.675. Tutela delle persone e di altri soggetti rispetto al trattamento dei dati personali. *Gazzetta Ufficiale* 8 gennaio 1996, n.5 (Suppl.Ord. n.3).
18. Decreto legislativo 30 giugno 2003, n. 196. Codice in materia dei dati personali. *Gazzetta Ufficiale* 29 luglio 2003, n.174.
19. Garante per la protezione dei dati personali. Provvedimento n.2. Codice di deontologia e di buona condotta per i trattamenti di dati personali per scopi statistici e scientifici. *Gazzetta Ufficiale* 14 agosto 2004, n.190.
20. Vineis P. Verso un codice deontologico per gli epidemiologi. *Ann Ist Super Sanità* 1998; 34: 251-54.
21. Bisanti L, Botti C, Clementi ML, Cosmacini G, Mondella F, Paci E, Prodomo R, Terracini B, Vineis P. Verso linee-guida di etica per gli epidemiologi. *Epid Prev* 1998; 22: 137-41.
22. Capron AM. Protection of research subjects: do special rules apply in Epidemiology? *J Clin Epidemiol* 1991; 44: 81S-89S.
23. Council of Europe. *Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine*. Oviedo, 4 April 1997. European Treaty Series - n.164.
24. Legge 28 marzo 2001, n.145. Ratifica ed esecuzione della Convenzione del Consiglio d'Europa per la protezione dei diritti dell'uomo e della dignità dell'essere umano riguardo all'applicazione della biologia e della medicina: Convenzione sui diritti dell'uomo e sulla biomedicina, fatta ad Oviedo il 4 aprile 1997, nonché sul Protocollo addizionale del 12 gennaio 1998, n.168, sul divieto di clonazione di esseri umani. *Gazzetta Ufficiale* 24 aprile 2001, n. 95.
25. Council of Europe. *Additional Protocol to the Convention of Human Rights and Biomedicine concerning Biomedical Research*. Strasbourg, 30 June 2004. European Treaty Series - Provisional Edition.
26. Council of Europe. *Explanatory Report to the Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine concerning Biomedical Research*. Strasbourg, 30 June 2004. DIR/JUR (2004) 4.



IN BREVE

● FDA, farmaci sotto accusa e conflitti di interesse

Lo scorso 18 febbraio, al termine di tre giorni di audizioni pubbliche, il comitato consultivo della Food and Drug Administration (FDA) statunitense si è pronunciato a favore del mantenimento sul mercato degli antinfiammatori Celebrex e Bextra, dell'azienda farmaceutica Pfizer, e del ritorno in commercio del Vioxx prodotto dalla Merck.

I farmaci, tutti appartenenti alla classe degli anti-COX-2, erano sotto accusa dopo che alcuni studi ne avevano svelato gli alti rischi di infarto e di ictus associati all'uso. Il comitato della FDA, invece, si è limitato a suggerire di aggiungere al foglietto informativo dei tre farmaci un *black box*, il livello massimo di avvertenza per medici

e pazienti, sui rischi cardiovascolari.

A distanza di una settimana dall'approvazione della FDA, però, un'inchiesta congiunta del quotidiano New York Times e del Center for Science in the Public Interest, ha rivelato che dieci dei 32 membri del comitato consultivo hanno avuto, negli ultimi anni, rapporti di consulenza con Merck e Pfizer e che i loro voti sono risultati decisivi per il mantenimento in commercio dei tre farmaci.

In un primo momento il voto della FDA era stato giudicato come un elemento che i due colossi farmaceutici avrebbero potuto sfruttare a loro favore nella cause intentate da centinaia di pazienti, ma la scoperta sulla composizione del comitato riapre i giochi.

(New York Times 18, 20, 25 febbraio 2005)