

Etica degli studi osservazionali: è utile una normativa specifica?

Francesco Rosmini

Centro nazionale di epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute, 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

Linee guida specialistiche e normative generali a confronto

Influenti linee guida sull'etica della ricerca come quelle del Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) tendono a operare distinzioni tra gli studi a carattere biomedico, in particolare tra le sperimentazioni cliniche¹⁻³ e gli studi epidemiologici osservazionali. Differenze di obiettivi e di metodologia dei due tipi di studi comportano problemi etici diversi, apparentemente maggiori per i primi in quanto, a differenza dei secondi, prevedono un trattamento sui soggetti in studio.

Per gli epidemiologi tale distinzione è utile a definire precetti etici della loro ricerca, ma vale la pena chiedersi se sia adatta a definire normative generali. L'opinione diffusa tra i bioeticisti è che non solo la struttura di uno studio, ma anche i contenuti, il tipo di popolazione indagata e le sue caratteristiche ne condizionino la moralità.⁴ Da un lato più le normative sono a carattere generale e meno possono fornire indicazioni dettagliate ai fini di un giudizio morale, dall'altro specificazioni a prima vista sensate possono sollevare più dubbi di quanti ne risolvano.

Ricerche terapeutiche e clinical audit: esempi di distinzioni non sempre utili per la valutazione etica della ricerca clinica

Fino al 2000 la Dichiarazione di Helsinki ha stabilito una distinzione tra ricerca terapeutica e non terapeutica su soggetti sani.⁵ Standard etici più permissivi erano previsti per la ricerca terapeutica, in quanto rischi per il soggetto malato sono bilanciati in essa da un possibile miglioramento della sua salute a differenza della ricerca non terapeutica, dove i benefici vanno alla collettività sotto forma di nuove conoscenze. Tale distinzione non ha retto a un esame approfondito, in quanto escludeva gli studi di patogenesi o patofisiologia, dove soggetti malati sono sottoposti a ricerche non terapeutiche e, nella ricerca terapeutica, poneva problemi di classificazione per i gruppi trattati con placebo;⁶ è questo il motivo per cui la distinzione è stata eliminata dall'ultima Dichiarazione di Helsinki⁷ suscitando poco rincrescimento⁸ (non certo per mancanza di attenzione, poiché accese reazioni hanno seguito altri emendamenti).^{8,9} Apparentemente utile ai fini di una distinzione etica è un'altra suddivisione, tradizionale in Gran Bretagna, riguardante l'*audit* e la ricerca clinica. A differenza della ricerca clinica, che deve essere sottoposta al vaglio spesso pesantemente burocratico di *research ethics committees*,¹⁰ l'attività di *clinical audit* è esentata da questa procedura in quanto meno rischiosa per i soggetti in studio.¹¹ Formalmente inclusa nel servizio sanitario inglese nel 1993, l'attività di *clinical audit* è definita come «un processo di incremento della qualità che cerca di migliorare la cura del paziente e i suoi esiti attraverso la revisione sistemat-

Ethics of observational studies: are specific rules useful?

ca dei metodi di cura rispetto a espliciti criteri e la conseguente implementazione delle modifiche».¹² Secondo Derick T. Wade la ricerca e l'attività di *audit* hanno molti aspetti comuni: entrambe partono da un'ipotesi, si prefiggono di cambiare la pratica clinica e sono basate su dati raccolti con metodo e precisione. La principale differenza è che «la ricerca studia ciò che deve essere fatto mentre l'*audit* verifica se si sta facendo ciò che si doveva fare e, se no, perché».¹³ Esistono linee guida per distinguere la ricerca dall'*audit*, ma risultano poco utili. Tenendo conto che la maggioranza dei comitati etici esclude studi di *audit* dai propri compiti e che gli editori di riviste scientifiche li pubblicano anche senza revisione etica, nel dubbio, la tentazione da parte degli autori di considerare la propria ricerca un processo di *audit* sembra essere considerevole.

Sperimentazione clinica e studi osservazionali: ambiguità nella normativa etica italiana

In Italia la parte di ricerca su esseri umani riguardante la sperimentazione dei medicinali è chiaramente regolamentata secondo standard internazionali. Per tale ricerca l'autorizzazione da parte di appositi comitati etici è obbligatoria.¹⁴ Tanta attenzione legale è giustificata dalla necessità di tutelare la dignità, i diritti, il benessere e la sicurezza di soggetti partecipanti a un tipo di ricerca non privo di pericoli e potenzialmente condizionata dagli scopi commerciali dell'industria. Oltre alle sperimentazioni, il Ministero della salute ha distinto «studi clinici non interventistici» per i quali i comitati etici locali, seguendo il loro statuto, possono dare o meno una formale approvazione.¹⁵ Nel testo della circolare tali studi sono denominati anche «sperimentazioni non interventistiche». Questa definizione in termini epidemiologici è ambigua, un vero e proprio ossimoro, e forse per eliminare prevedibili perplessità, nella stessa circolare, tra parentesi a titolo esplicativo, si trova un'ulteriore denominazione: «studio osservazionale». Alle tre denominazioni corrisponde la seguente definizione, ripresa da una successiva normativa: «studio nel quale i medicinali sono prescritti secondo le indicazioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio. L'assegnazione del paziente a una determinata strategia terapeutica non è decisa in anticipo da un protocollo di sperimentazione, ma rientra nella normale pratica clinica e la decisione di prescrivere il medicinale è del tutto indipendente da quella di includere il paziente nello studio. Ai pazienti non si applica nessuna procedura supplementare di diagnosi o monitoraggio, e per l'analisi dei dati raccolti sono utilizzati metodi epidemiologici».¹⁶ L'ultima parte di questa definizione pone un problema, in quanto gli studi osservazionali possono includere «procedu-

re supplementari di diagnosi o monitoraggio». La collocazione nella classificazione del Ministero di questi ultimi studi non è chiara. Si possono fare due ipotesi: o saranno considerati da una prossima normativa o sono già inclusi nella «sperimentazione clinica», dando a questa denominazione un significato più ampio e forse abituale nel mondo della ricerca clinica.

Effetti indesiderabili della norma: un caso (forse) emblematico
A prescindere da problemi nominali, non è ozioso chiedersi se la distinzione della normativa italiana tra «sperimentazione clinica» e «studio osservazionale» sia utile ai fini della valutazione etica dei protocolli di ricerca. Un articolo recentemente pubblicato¹⁷ riporta come un progetto italiano di studio multicentrico *off-label* (uso di un farmaco al di fuori delle indicazioni, delle vie o modalità di somministrazione o dalle utilizzazioni autorizzate dal Ministero della salute)¹⁸ di tre agenti anticancro sia stato valutato in maniera discordante dai 28 comitati etici a cui era stato sottoposto. Lo studio, definito dagli autori «osservazionale», prevedeva il reclutamento di un campione consecutivo di pazienti per la misura della sopravvivenza. Le ragioni contro il progetto riguardavano per tre comitati etici l'assenza di un gruppo di confronto, e per altri tre l'impropria definizione di osservazionale di uno studio in realtà sperimentale. L'articolo riportava inoltre che gli altri 22 comitati etici avevano approvato il progetto senza alcun commento.¹⁵

La disparità di giudizi è dipesa probabilmente dal significato dato al trattamento *off-label* previsto dal progetto. La legge consente al medico di proporre ai suoi pazienti l'uso di farmaci *off-label* qualora sia supportato da risultati scientifici pubblicati. E' quindi possibile che un trattamento *off-label* sia parzialmente sperimentale, ossia con effetti conosciuti solo in parte o, in alternativa, che la nuova indicazione d'uso sia scientificamente stabilita, ma che tale estensione non sia stata sottoposta al procedimento regolatorio di riconoscimento.¹⁸ Quest'ultima situazione sembrerebbe consentire la realizzazione di «studi ad accesso allargato» per i quali la legge prevede «modalità di raccolta dati secondo la logica di uno studio osservazionale».¹⁹

Questioni di forma e questioni di sostanza

Sebbene uno dei compiti, anche se a volte controverso,²⁰ dei comitati etici sia di tipo scientifico, ossia verificare la possibilità di provare l'ipotesi in studio con uguale o maggiore validità e precisione e minor rischio per i partecipanti,²¹ credo comunque secondario che essi esprimano il proprio giudizio basandosi sul fatto che un progetto sia riconducibile a una sperimentazione piuttosto che a uno studio osservazionale. E' possibile che la distinzione legale di questi due tipi di studio abbia indotto alcuni comitati etici a focalizzare l'attenzione sul disegno dello studio piuttosto che sui problemi più propriamente etici. Prendendo a prestito le parole di un editoriale del *British Medical Journal* a proposito della distinzione tra *audit* e ricerca, è bene ignorare qualsiasi etichetta arbitraria attribuibile a un lavoro e considerare attentamente la natura dello studio e le sue implicazioni etiche.²²

E' possibile ipotizzare vari problemi etici riguardo al progetto

multicentrico considerato. Il grado di sperimentality del trattamento *off-label* può rendere critico il bilancio dei rischi e dei benefici; la necessità di arruolamento dei soggetti di ricerca può condizionare impropriamente la scelta terapeutica dei medici,²³ inoltre non si deve escludere che progetti di questo genere servano più che altro alla promozione di interessi delle aziende produttrici dei farmaci.²⁴ In questo senso la mancanza di un gruppo di controllo potrebbe essere una scelta tesa a impedire un confronto svantaggioso con altro farmaco in uso. In realtà nell'articolo preso come esempio non ci sono elementi sufficienti per arrivare a una conclusione del genere, ma, in prima istanza, un eticista può essere malizioso.

La mia risposta al quesito del titolo è: «meglio di no»

L'epidemiologia studia popolazioni la cui unità di osservazione è solitamente l'essere umano e si basa su teorie che offrono una potente razionalizzazione anche di aspetti complessi della realtà, e riferirsi ai suoi modelli può risultare utile quando si ragiona di etica della ricerca. Se comunque l'obiettivo è definire norme generali, esse dovrebbero basarsi su un sistema di classificazione pertinente all'etica della ricerca; a tal fine classificazioni degli studi generalmente utilizzate nella ricerca epidemiologica possono portare a categorie ambigue, non mutuamente esclusive. Inoltre bisognerebbe sempre tenere conto che circoscrivere con norme legali una parte della ricerca rischia di fare apparire trascurabile ciò che ne è al di fuori.

Ringraziamenti: sono grato a Luigina Ferrigno per l'attenta lettura critica e per gli utili suggerimenti.

Bibliografia

1. Council for International Organizations of Medical Sciences. *International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects*. CIOMS, Ginevra, 2002.
2. Council for International Organizations of Medical Sciences. *International guidelines for ethical review of epidemiological studies*. CIOMS, Ginevra, 1991.
3. Rosmini F, Scuderi G. Ricerca epidemiologica e norme etiche: perché in Italia gli studi osservazionali sono diventati «sperimentazioni non interventistiche»? *Epidemiol Prev* 2005; 29: 48-50.
4. Benatar SR, Singer PA. A new look at international research ethics. *BMJ* 2000; 321: 824-26.
5. World Medical Association. *World Medical Association Declaration of Helsinki*. Secondo le modifiche della 48ma World Medical Assembly. Somerset West, Republic of South Africa, 1996.
6. Levine RJ. The need to revise the declaration of Helsinki. *N Engl J Med* 1999; 341: 531-34.
7. World Medical Association. *World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (5th rev)*. World Medical Association, Edinburgh, Scotland, 2000.
8. Forster HP, Emanuel E, Grady C. The 2000 revision of the Declaration of Helsinki: a step forward or more confusion? *Lancet* 2001; 358: 1449-53.
9. Vastag B. Helsinki discord? A controversial declaration. *JAMA* 2000; 284: 2983-85.
10. Department of Health. *Research governance framework for health and social care, 2nd edition*. Department of Health, London, 2005.
11. Warlow C. Clinical research under the cosh again – this time it is ethics committees. *BMJ* 2004; 329: 241.
12. National Institute for Clinical Excellence. *Principles of Best Practice in Clinical Audit*. 2002, <http://www.nice.org.uk/pdf/BestPracticeClinicalAudit.pdf>.
13. Wade DT. Ethics, audit, and research: all shades of grey. *BMJ* 2005; 330: 468-71.

14. 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).
15. 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.
16. Decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211. Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico. *Gazzetta Ufficiale* 9 agosto 2003, (Suppl. Ord.) n. 184.
17. Santarlasci B, Messori A, Pelagotti F, Tripponi S, Vaiani M. Heterogeneity in the evaluation of observational studies by Italian ethics committees. *Pharm World Sci* 2005; 27: 2-3.
18. Massimino F. La prescrizione dei farmaci «off labels»: adempimenti, obblighi e responsabilità del medico. *Danno e Responsabilità* 2003; VIII: 925-37.
19. Ministero della Salute. Decreto 8 maggio 2003. Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica. *Gazzetta Ufficiale* 28 luglio 2003, n. 173.
20. Ashcroft RE, Newson AJ, Benn PMW. Reforming research ethics committees – latest proposals are a missed opportunity for a radical review. *BMJ* 2005; 331: 587-88.
21. Jamrozick K. Research ethics paperwork: what is the plot we seem to have lost. *BMJ* 2004; 329: 286-87.
22. Abbassi K, Heath I. Ethics review of research and audit – Journals should not abdicate their responsibility. *BMJ* 2005; 330: 431-32.
23. Levinsky NG. Nonfinancial conflicts of interest in research. *N Engl J Med* 2002; 347: 759-61.
24. Taylor GJ, Wainwright P. Open label extension studies: research or marketing? *BMJ* 2005; 331: 572-74.