

ABC DEGLI STUDI CLINICI

Modello di sperimentazione	Osservazioni
1. Non controllata	Il trattamento sperimentale viene assegnato a tutti i pazienti eligibili consecutivamente osservati. Non c'è un confronto diretto con un gruppo di pazienti trattati in altro modo. Gli effetti del trattamento sperimentale sono valutati in base al confronto con il decorso della malattia trattata con terapia standard, che si ritiene ben noto.
2. Controllata, non randomizzata 2.1. Con controlli paralleli 2.2. Con controlli storici 2.3. Con controlli da banche dati	Il trattamento sperimentale viene assegnato a tutti o a una parte dei pazienti eligibili consecutivamente osservati. C'è un gruppo di pazienti trattati in altro modo, arruolati con procedure diverse (v. 2.1, 2.2 e 2.3), che servono come controlli. Rimane incerta la comparabilità fra i pazienti che ricevono il trattamento sperimentale e i controlli.
3. Controllata e randomizzata RCT (*) 3.1. Aspetti metodologici 3.2. Aspetti etici 3.3. Note per l'interpretazione degli RCTs	Il trattamento sperimentale viene assegnato a una parte dei pazienti eligibili consecutivamente osservati (di solito attorno al 50%). Gli altri vengono trattati in altro modo e servono come controlli. L'assegnazione dei trattamenti è fatta mediante un sistema di sorteggio che favorisce la comparabilità fra i gruppi.
4. Meta-analisi	È una tecnica clinico-statistica di assemblaggio di sperimentazioni multiple di uno stesso trattamento (quasi sempre di RCTs) che consente una valutazione quantitativa cumulativa dei loro risultati.

(*) RCT: Randomized Controlled Trial

4. Meta-analisi

4.1. Meta-analisi: che cos'è e perché è utile saperla interpretare

La meta-analisi è una tecnica clinico-statistica, che consente di assemblare i risultati di più trial di uno stesso trattamento in un unico risultato cumulativo.

Le ragioni principali per cui è opportuno che i medici siano in grado di interpretare e di valutare criticamente una meta-analisi sono almeno tre.

1) L'efficacia di molti trattamenti (malattie gravi o diffuse, trattamenti innovativi o ritenuti tali) viene valutata da più trial (spesso parecchie decine: v. Tabella 1), cosa che ne rende indispensabile un resoconto sintetico se si vuole che la pratica della medicina sia basata sui risultati della ricerca clinica (*evidence-based medicine*). Una iniziativa finalizzata a soddisfare questa esigenza è la *Cochrane Collaboration*. È questo un *mega-network* internazionale *non-profit* costituito da numerosi gruppi collaborativi che producono e diffondono meta-analisi di trattamenti relativi a specifici problemi sanitari (1). Le meta-analisi della *Cochrane Collaboration* raccolte nella *Cochrane Library* e disponibili su *Internet* (indirizzo del sito www.cochrane.org) sono parecchie centinaia, e altre ne vengono continuamente prodotte. Sono

elaborate con criteri metodologici rigorosi: ognuna di esse deve essere preceduta dall'approvazione, ad opera di esperti, del protocollo di ricerca (*peer review*). La Figura 1 mostra come sia aumentato nel corso di dieci anni (dal 1987 al 1996) il numero di pubblicazioni inerenti meta-analisi (2).

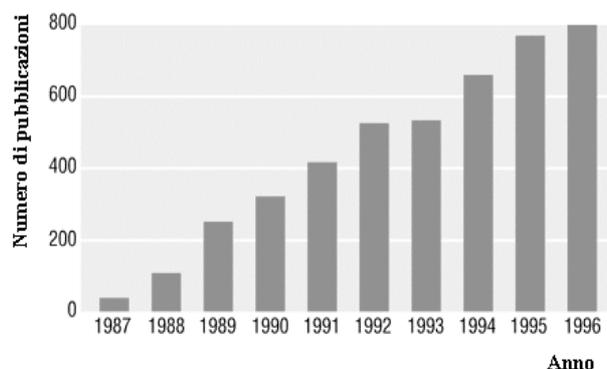


Figura 1. Numero di lavori scientifici riguardanti meta-analisi pubblicati tra il 1987 e il 1996 (dalla voce bibl. 2, modificata)

La figura 2 mostra il logo scelto dalla *Cochrane Collaboration*, ovvero lo schema grafico utilizzato più frequentemente per la rappresentazione di meta-analisi.

2) Il numero di meta-analisi che vengono pubblicate è crescente in tutti i campi della patologia, ed è oggi inverosimile che un medico che legga articoli scientifici non si trovi a dover interpretare il resoconto di una meta-analisi.

3) Secondo la medicina basata sull'evidenza le meta-analisi di trial randomizzati, sono, insieme ai trial ben disegnati, le prove più valide dell'efficacia (o della non efficacia) dei trattamenti. Costituiscono pertanto le basi più affidabili per raccomandazioni terapeutiche (Tabella 2, dalla voce bibl. 7). Nella Tabella 2 sono riportati i gradi di "forza" delle raccomandazioni, in ordine decrescente da A a C. La "forza" delle raccomandazioni deriva a sua volta dalla validità delle prove di efficacia degli interventi terapeutici a cui la raccomandazione si riferisce. I livelli di validità delle prove di efficacia sono classificati, in ordine decrescente, all'interno di ognuno dei gradi di raccomandazione.

Una meta-analisi è basata su una sequenza di operazioni, schematizzate nella Tabella 3.

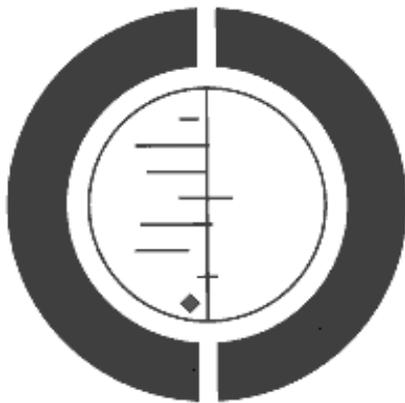


Figura 2. Logo della *Cochrane Collaboration*

4.2. Meta-analisi: presentazione grafica e interpretazione dei risultati

Negli articoli che presentano meta-analisi, compresi quelli su *Internet* della *Cochrane Collaboration*, si fa largo uso di illustrazioni grafiche, assai efficaci per una prima interpretazione della meta-analisi.

Lo schema grafico usato più spesso è quello riprodotto nelle Figure 3 – 5, relative ad altrettanti esempi di meta-analisi. In esse, sono riportate sulla linea orizzontale le differenze fra l'incidenza di eventi nei pazienti che ricevono la terapia sperimentale e quella nei controlli (emorragia da varici nel primo e nel terzo esempio; mortalità nel secondo); al centro della linea orizzontale è segnata la differenza zero, che indica l'equivalenza fra i due trattamenti. I risultati dei singoli trial e della loro combinazione (*overall*), con i rispettivi intervalli di confidenza, sono ordinati perpendicolarmente alla linea verticale di equivalenza. A destra di ognuno dei trial e della loro combinazione sono segnate le corrispondenti differenze e, in parentesi, i loro intervalli di confidenza.

Nelle figure, **a)** le differenze con segno negativo (a sinistra della verticale di equivalenza) indicano una più alta incidenza di eventi nei controlli, e pertanto un vantaggio terapeutico del trattamento sperimentale; **b)** le figure illustrano chiaramente l'eventuale eterogeneità qualitativa inter-trial, quando alcune delle differenze relative ai singoli trial sono a sinistra della verticale di equivalenza, e altre a destra, specie se i rispettivi intervalli di confidenza sono per lungo tratto non sovrapposti (v. Figura 5); **c)** la precisione e la riproducibilità della misura dell'effetto terapeutico sono inversamente proporzionali all'ampiezza dell'intervallo di confidenza, e **d)** l'effetto terapeutico non è statisticamente significativo se l'intervallo di confidenza attraversa la linea di equivalenza. Secondo queste indicazioni, i tre esempi delle figure possono essere interpretati come segue.

La Figura 3 (dalla voce bibl. 5; dati aggiornati con trial successivi) mostra i risultati di 10 trial randomizzati sul-

Tabella 1. Numero di RCTs di alcuni trattamenti

Trattamento	Applicazione	N. di RCTs (voce bibl.)
Interferone alfa	Epatite cronica C	66 (3)
Trombolisi con streptochinasi	Infarto miocardico acuto	33 (4)
Profilassi antibiotica	Chirurgia coloretale	21 (4)
Scleroterapia endoscopica	Varici esofagee nella cirrosi per la prevenzione della prima emorragia	19 (5)
Ac. Aminosalicilico	Colite ulcerosa, per indurre una remissione	19 (6)

Tabella 2. Gradi di raccomandazione (A-C) e livelli di evidenza (1-5)

<i>Tipi di studi da cui si è ottenuta l'evidenza</i>	
Grado A	
Livello 1a	• Megatrial (<i>large RCTs</i>); o meta-analisi di più RCTs che abbiano un numero cumulativo di dati almeno pari a quelli di un megatrial.
Livello 1b	• Almeno uno studio di coorte di qualità elevata, nel quale ebbero un esito sfavorevole <i>tutti</i> i pazienti trattati con terapia convenzionale mentre ebbero esito favorevole una parte dei pazienti trattati con la nuova terapia; oppure nel quale ebbero un esito sfavorevole <i>molti</i> dei pazienti trattati con terapia convenzionale, e nessuno di quelli trattati con la nuova terapia.
Livello 1c	• Almeno un RCT con numero di pazienti medio, o una meta-analisi di piccoli RCTs con un numero cumulativo di pazienti non elevato.
Livello 1d	• Almeno un RCT (non specificate le caratteristiche).
Grado B	
Livello 2	• Almeno uno studio di qualità elevata, non randomizzato, di coorti che ricevevano e (rispettivamente) non ricevevano la nuova terapia.
Livello 3	• Almeno uno studio caso-controllo di qualità elevata.
Livello 4	• Almeno una serie di casi di qualità elevata.
Grado C	
Livello 5	• Opinioni di esperti, senza riferimento a una delle evidenze precedenti (cioè su base fisiopatologica, ricerca non clinica [<i>bench research</i>] o principi generali).

Tabella 3. Sequenza di operazioni di una meta-analisi

1. Definizione di un obiettivo (per esempio: nella trombosi venosa profonda, è efficace il trattamento con eparina a basso peso molecolare, o sarà necessario un trattamento con eparina non frazionata in infusione continua [8]?).
2. Definizione di criteri di inclusione ed esclusione dei trial (per esempio, si possono escludere trial che non valutano un end point che rientra nell'obiettivo della meta-analisi).
3. Ricerca dei trial di interesse, il più possibile esaustiva.
4. Analisi critica dei trial che, in base ai criteri in precedenza definiti, sono stati inclusi nella meta-analisi (caratteristiche dei pazienti, modalità di somministrazione del trattamento, end point, follow up, qualità metodologica). Di particolare interesse è la ricerca di una eventuale eterogeneità qualitativa inter-trial, cioè con trial che dimostrano un vantaggio terapeutico del trattamento sperimentale e altri che dimostrano un vantaggio terapeutico del trattamento di controllo.
5. Se i trial sono simili per caratteristiche cliniche e senza eterogeneità significativa, combinazione dei risultati dei trial (*pooling*), spesso presentata anche in forma grafica.
6. Interpretazione, che tiene conto di eventuale eterogeneità inter-trial e del *pooling* (differenza fra i trattamenti, sua significatività statistica, sua entità).

l'uso di beta-bloccanti contro trattamento non attivo per la prevenzione delle emorragie da varici nella cirrosi.

- Non c'è eterogeneità qualitativa inter-trial; nessuno dei trial ha risultati favorevoli ai controlli: nessuna delle differenze dei singoli trial è a destra della verticale di equivalenza.

- Sono significativi a favore del trattamento i risultati di 3 singoli trial (il 3°, il 6° e il 7°): gli intervalli di confidenza non attraversano la linea di equivalenza.
- E' significativa a favore del trattamento la combinazione dei trial (*overall*).

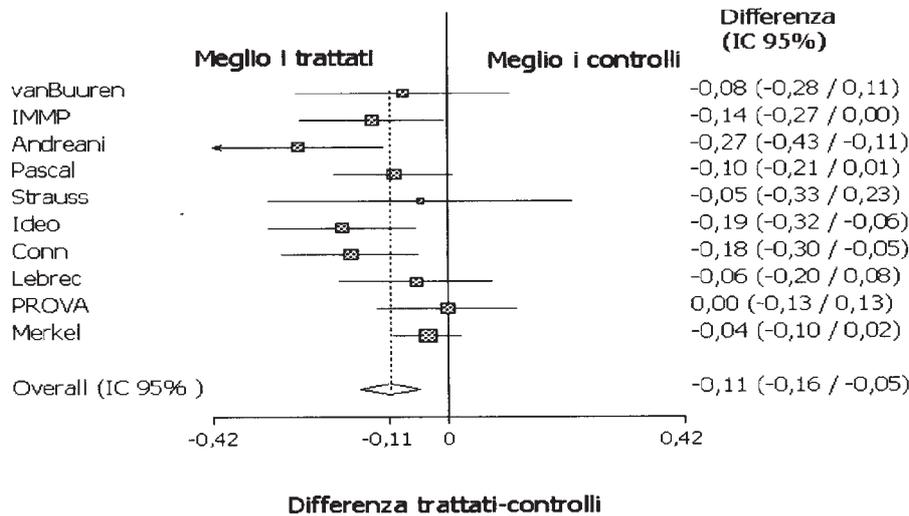


Figura 3. Beta-bloccanti per la prevenzione delle emorragie da varici esofagee nella cirrosi. Differenze fra incidenza di emorragie nei pazienti trattati con beta-bloccanti e nei controlli non trattati [EER - CER]; le differenze dei singoli trial e della loro combinazione (*overall*) sono riportate a destra del grafico; in parentesi i rispettivi intervalli di confidenza.

La Figura 4 (dalla voce bibl. 9; dati aggiornati con il successivo trial CLIP, [10]) mostra i risultati di 5 trial randomizzati sull'uso di tamoxifene contro trattamento non attivo nel carcinoma epatocellulare. L'evento considerato è la mortalità.

- I trial sono assai diversi per numerosità di pazienti, come mostra la differente ampiezza degli intervalli di confidenza; non c'è una vera eterogeneità; la differenza relativa di un solo trial (CLIP, il più numeroso) è appena a destra della verticale di equivalenza, ma ad essa vicinissima.
- E' significativo a favore del trattamento il risultato di un singolo trial (il 3°).
- La combinazione dei trial mostra che non c'è differenza fra tamoxifene e trattamento non attivo.

La Figura 5 (dalla voce bibl. 5; dati aggiornati con trial successivi) mostra i risultati di 21 trial randomizzati di scleroterapia endoscopica contro trattamento non attivo per la prevenzione delle emorragie da varici nella cirrosi.

- La caratteristica principale è l'eterogeneità qualitativa inter-trial: 4 trial (17°, 18°, 20° e 21°) hanno risultati sfavorevoli al trattamento, e due di essi raggiungono la significatività statistica.
- Questi trial negativi sono disposti nella parte più bassa della figura; invece, i trial presentati nella parte alta della figura hanno risultati favorevoli al trattamento, significativi in sette. Quelli nella parte intermedia tendono all'equivalenza.

- In presenza di una eterogeneità così forte la combinazione in un'unica misura dei risultati dei trial (*pooling*), benché statisticamente significativa a favore del trattamento, sarebbe clinicamente inappropriata. Applicato nella pratica corrente, il trattamento potrebbe esporre una parte dei pazienti agli effetti sfavorevoli osservati nei trial negativi.

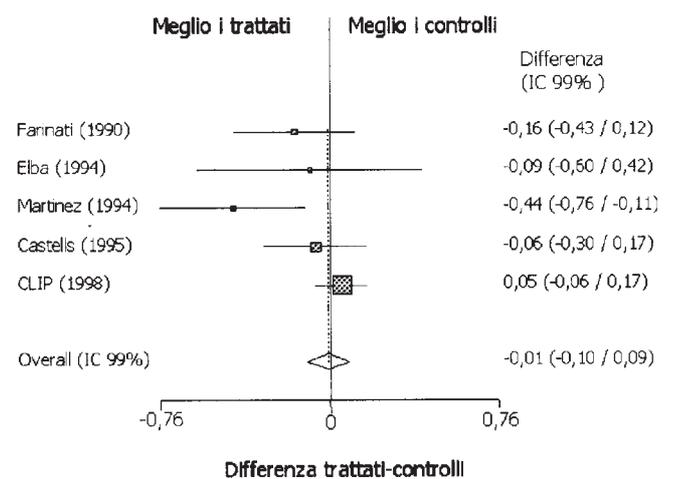


Figura 4. Tamoxifene per il trattamento del carcinoma epatocellulare. Differenze fra mortalità nei pazienti trattati con tamoxifene e mortalità nei controlli non trattati [EER - CER]; le differenze dei singoli trial e della loro combinazione (*overall*) sono riportate a destra del grafico; tra parentesi i rispettivi intervalli di confidenza.

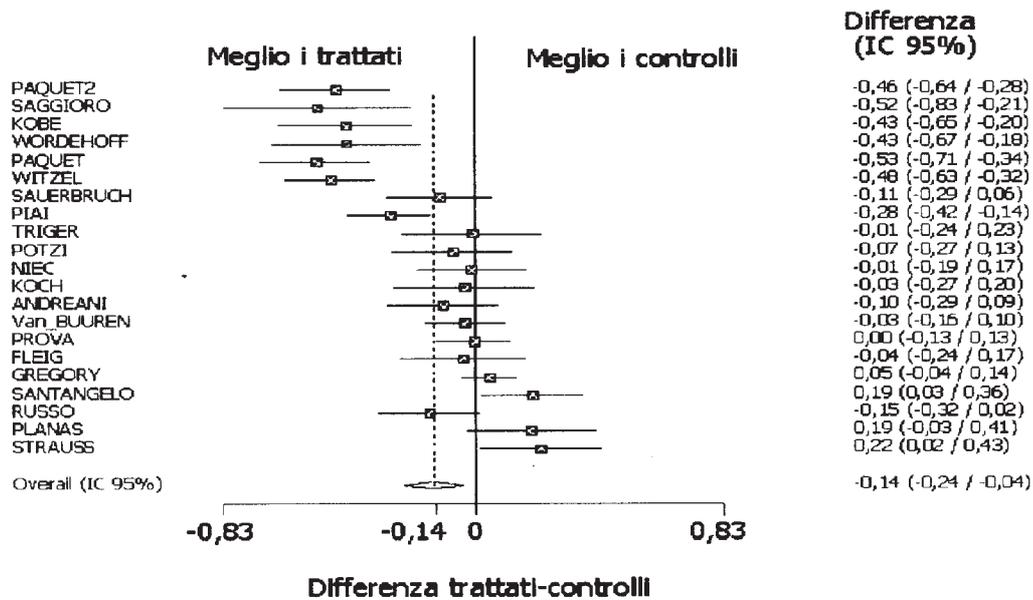


Figura 5. Scleroterapia endoscopica per la prevenzione delle emorragie da varici esofagee nella cirrosi. Differenze fra incidenza di emorragie nei pazienti trattati con scleroterapia e nei controlli non trattati [EER – CER]; le differenze dei singoli trial e della loro combinazione (*overall*) sono riportate a destra del grafico; tra parentesi i rispettivi intervalli di confidenza. I trial sono in ordine decrescente dall’alto in basso secondo l’incidenza di emorragie nei controlli.

• La figura è costruita disponendo i trial in ordine decrescente secondo l’incidenza di emorragie nei controlli non trattati: dato che i trial sono randomizzati, tale incidenza equivale al rischio di base dei pazienti dei trial (trattati e controlli). I risultati (favorevoli per i trial disposti nella parte più alta della figura, indifferenti nella parte media, negativi nella parte inferiore) sono coerenti con l’ipotesi, avanzata nell’articolo, che gli effetti del trattamento siano correlati all’entità del rischio di base; potrebbero essere giustificati pertanto studi successivi in pazienti ad alto rischio.

L’esempio di quest’ultima meta-analisi suggerisce che in presenza di chiara eterogeneità qualitativa intertrial non è appropriato combinare gli effetti terapeutici dei singoli trial in un’unica misura di efficacia; è preferibile formulare e cercare di verificare ipotesi sulle cause di eterogeneità, possibile punto di partenza per ricerche successive (11). Il differente rischio di base nei trial di una meta-analisi è causa non rara di eterogeneità (5, 12). Un altro esempio è quello dell’endoarteriectomia carotidea, che ha ridotto l’incidenza di ictus nei trial con elevata incidenza

DA RICORDARE

- Le meta-analisi di studi terapeutici sono generalmente usate per stimare l’efficacia di un trattamento combinando più trial randomizzati. Sono necessarie quando, come spesso accade, lo stesso trattamento è valutato in un gran numero di trial.
- Le meta-analisi sono attualmente considerate, insieme ai mega-trial, come uno degli strumenti più accurati per misurare l’efficacia dei trattamenti. Tuttavia, meta-analisi di pochi trial e con un piccolo numero totale di pazienti sono inaffidabili e poco riproducibili.
- La valutazione di una meta-analisi deve tener conto di elementi clinici (caratteristiche dei pazienti e delle modalità dei trattamenti; altro) e statistici (eterogeneità, pooling).
- La valutazione di una meta-analisi è facilitata da un preliminare esame dei grafici di presentazione, in particolare degli intervalli di confidenza delle misure di efficacia dei singoli trial e (quando il pooling è appropriato) della loro combinazione.
- La valutazione di una meta-analisi dovrebbe dar luogo ad una sola conclusione rispetto a due alternative: **a.** i trial sono troppo eterogenei (per caratteristiche dei pazienti, per modalità di trattamento, per end point, per risultati) e pertanto sarebbe arbitrario giungere a una misura combinata dei loro risultati; **b.** i trial sono sufficientemente simili fra loro e consentono una misura globale di efficacia del trattamento, più precisa e riproducibile di quella di ognuno dei trial analizzati.

di ictus nei controlli non trattati, ma è risultata inutile o dannosa nei trial con bassa incidenza di ictus nei controlli (13).

In assenza di eterogeneità qualitativa, la combinazione dei risultati dei singoli trial in una meta-analisi fornisce una stima dell'efficacia del trattamento più precisa e stabile di quella di ognuno dei trial analizzati, perché basata su un numero maggiore di pazienti (nelle figure, questo è evidenziato dalla minore ampiezza dell'intervallo di confidenza).

Due precauzioni di senso inverso sono opportune, relativamente alla valutazione del *pooling*: da una parte, meta-analisi che analizzano pochi trial o un limitato numero totale di pazienti sono poco affidabili, come dimostra il fatto che sono state più volte contraddette da mega-trial successivi (v. paragrafo seguente); dall'altra, essendo la potenza statistica

delle meta-analisi molto elevata per l'alto numero di trial e di pazienti analizzati, anche effetti terapeutici clinicamente irrilevanti possono risultare statisticamente significativi (14).

4.3. Meta-analisi: criteri di validità

Come i trial randomizzati, anche le meta-analisi possono essere condotte con metodo inappropriato e concludersi con risultati inattendibili. In linea di massima, per essere credibile una meta-analisi deve rispettare la sequenza di operazioni riportate nella Tabella 3. I criteri maggiori di validità (dalla voce bibl. 15, modificata) sono riportati nella Tabella 4 in forma di domande: le risposte affermative sono a sostegno della validità della meta-analisi; per alcune domande si è ritenuto opportuno un breve commento (in corsivo).

Tabella 4. Criteri di validità di una meta-analisi

-
1. L'obiettivo della meta-analisi è ben definito ed è clinicamente rilevante? *La miglior indicazione della rilevanza clinica di una meta-analisi è data ovviamente dalla sua capacità di dare risposta a un problema terapeutico. E' necessario riconoscere che certe meta-analisi riflettono invece più un interesse metodologico e biostatistico che reali esigenze cliniche (alcuni esempi sono fra le meta-analisi della Cochrane Collaboration).*

 2. E' verosimile che la ricerca dei trial non sia esaustiva e abbia mancato l'identificazione di trial importanti? *Questa domanda è destinata in molti casi a rimanere senza risposta; inoltre, come esposto nel BIF 1-2000 (v. 3.3.4. della rubrica "ABC degli studi clinici"), i trial con risultati negativi vengono pubblicati raramente, o sono pubblicati in ritardo e su riviste relativamente meno diffuse rispetto ai trial con risultati positivi. Si tratta di un meccanismo generale di esagerazione dei risultati delle sperimentazioni, che si riflette non solo sulla meta-analisi, ma anche sulla valutazione generale dell'efficacia dei trattamenti*

 3. I criteri di inclusione ed esclusione dei trial erano ragionevoli e coerenti con l'obiettivo?

 4. Esiste un numero di trial del trattamento di interesse sufficiente per una meta-analisi credibile ed era il numero totale dei pazienti di tali trial ragionevolmente elevato? *Questa domanda deriva dall'osservazione che meta-analisi basate su un ristretto numero di trial o su un ristretto numero di pazienti possono dar luogo a risultati poco attendibili, che non vengono successivamente confermati da mega-trial dello stesso trattamento (16-18).*

 5. Sono i trial analizzati sufficientemente simili per caratteristiche dei pazienti inclusi, modalità di trattamento, end point, follow up, rischio di base dell'end point esaminato? *E' intuitivo infatti che non è clinicamente sensato tentare di aggregare trial clinicamente disomogenei.*

 6. Sono i risultati dei trial non eterogenei, cioè tendono a indicare un beneficio terapeutico del trattamento sperimentale, senza risultati in chiara controtendenza? *E' questo uno dei punti più importanti per l'interpretazione di una meta-analisi. Esistono metodi per valutare se l'eterogeneità inter-trial è statisticamente significativa; questi metodi sono però poco sensibili, specie se i trial sono pochi, e non discriminano fra eterogeneità qualitativa (cioè nella direzione dell'effetto terapeutico) ed eterogeneità quantitativa (cioè nell'entità ma non nella direzione dell'effetto terapeutico). E' opportuno perciò basarsi anche sull'analisi visiva di un grafico come quelli riprodotti nel paragrafo precedente: se la direzione dell'effetto terapeutico è nettamente in controtendenza in parecchi trial, e se gli intervalli dei trial tendono a non sovrapporsi fra loro, si può ritenere che ci sia una eterogeneità tanto grande da porre in dubbio la ragionevolezza di una sintesi cumulativa dei risultati dei singoli trial.*

1. Bero LA, Rennie D. The Cochrane Collaboration. Preparing, maintaining and disseminating systematic reviews of the effects of health care. *JAMA* 1995;**274**:1935-8.
2. Egger M, Smith GD. Meta-analysis. Potentials and promise. *BMJ* 1997;**315**:1371-4.
3. Cammà C et al. Chronic hepatitis C and Interferon alpha: conventional and cumulative meta-analyses of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 1999;**94**:581-95.
4. Lau J et al. Cumulative meta-analysis of clinical trials builds evidence for exemplary medical care. *J Clin Epidemiol* 1995;**48**:45-57.
5. Pagliaro L et al. Prevention of first bleeding in cirrhosis. A meta-analysis of randomized trials of non-surgical treatments. *Ann Intern Med* 1992;**117**:59-70.
6. Sutherland L et al. Oral Aminosalicylic acid for inducing remission in ulcerative colitis. In: Cochrane Collaboration. Cochrane Library Issue 3. Oxford: Update software 1999.
7. Yusuf S et al. eds. Evidence-Based Cardiology, London: BMJ Books, 1998:XXVI.
8. Gould MK et al. Low-molecular weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep vein thrombosis. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 1999;**130**:800-9.
9. Simonetti RG et al. Treatment of hepatocellular carcinoma: a systematic review of randomized controlled trials. *Ann Oncol* 1997;**8**:117-36.
10. CLIP Group. Tamoxifen in treatment of hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 1998;**352**:17-20.
11. Thompson SG. Why sources of heterogeneity in meta-analysis should be investigated. *BMJ* 1994;**309**:1351-5.
12. Thompson SG et al. Investigating underlying risk as a source of heterogeneity in meta-analysis. *Stat Med* 1997;**16**:2741-58.
13. Rothwell PM. Can overall results of clinical trials be applied to all patients? *Lancet* 1995;**345**:1616-9.
14. Pagliaro L et al. Meta-analysis as a source of evidence in gastroenterology: a critical approach. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;**31**:723-42.
15. Hunt D, McKibbin KA. Locating and appraising systematic reviews. *Ann Intern Med* 1997;**126**:532-8.
16. Cappelleri JC et al. Large trials vs meta-analysis of smaller trials: how do their results compare? *JAMA* 1996;**276**:1332-8.
17. LeLorier J et al. Discrepancies between meta-analyses and subsequent large randomized controlled trials. *N Engl J Med* 1997;**337**:536-42.
18. Ioannidis JPA et al. Issues in comparison between meta-analyses and large trials. *JAMA* 1998;**279**:1089-93.

NOTIZIE DAL DIPARTIMENTO

Un Piano nazionale per affrontare il dolore da cancro

Il Piano Sanitario Nazionale 1998-2000 ha indicato tra le priorità di intervento i malati oncologici, con particolare riguardo a quelli in fase avanzata.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha rilevato in più di un'occasione come l'inadeguatezza del trattamento del dolore si sia rivelato in molti paesi un problema di sanità pubblica. Ogni anno ci sono nel mondo 10 milioni di nuovi casi di cancro con 6 milioni di morti per questa malattia. L'OMS sottolinea inoltre che il dolore è frequentemente sottotrattato e spesso l'intervento fornito risulta inadeguato.

C'è un abisso tra quello che si fa e quello che può essere fatto per dare sollievo ai malati con dolore. Esiste un percorso informativo e formativo che passa necessariamente attraverso la gestione del dolore da cancro per arrivare poi, sulla base di questa esperienza, ad ottenere un trattamento adeguato per tutti i tipi di dolore, oncologico e non, indipendentemente dalla loro origine e durata. E' questo un banco di prova per qualsiasi nazione che vuole misurare la capacità di risposta del proprio Sistema Sanitario ad un problema che merita di essere affrontato in modo organico nell'interesse dei malati.

L'OMS reputa infatti il consumo pro-capite di morfina un indicatore indipendente significativo della qualità delle cure offerte dal servizio sanitario di un determinato paese. La situazione italiana in questa materia è tutt'altro che soddisfacente. I dati di prescrizione di questi farmaci sono nettamente al di sotto della media europea.

Molti paesi della Comunità negli ultimi anni si sono adoperati per rivedere prescrizione e distribuzione di narcotici e per ottemperare agli accordi presi dai Governi membri nella *Consensus Conference* di Bruxelles 1992.

Sono così state modificate le legislazioni di Francia, Germania, Spagna e inoltre i nostri vicini d'olttralpe hanno recentemente dato il via ad una campagna promossa dal loro Ministero della Sanità dal titolo "Ospedale senza Dolore". Il risultato di questo lavoro ha portato ad un netto incremento dell'utilizzo di questi farmaci ottenendo così un migliore controllo del dolore da cancro.

Anche l'Italia sta facendo i primi passi per valutare i limiti della situazione attuale, sia per quanto riguarda l'aspetto legislativo sia di formazione del personale sanitario sull'argomento, e per cercare di porvi i necessari correttivi. *Presso il Dipartimento per la Valutazione dei Medicinali e la Farmacovigilanza del Ministero della Sanità è stato così istituito, su indicazione del Ministro, il Gruppo di lavoro-CUF sulla terapia del dolore cronico da cancro.*

I principali obiettivi che si stanno perseguendo sono tre:

1. definire le modifiche da apportare al Testo Unico delle Leggi Sanitarie in materia di disciplina delle sostanze stupefacenti (DPR 309/90), per favorire una più facile prescrizione di questi farmaci nel controllo del dolore grave;