

BIOETICA

Cosa vuole dire **bioetica**? Essa è: *una nuova disciplina per combinare la conoscenza biologica con la conoscenza del sistema dei valori umani*" (Potter, 1970).

Di **etica** si parlava già ai tempi di Aristotele che aveva riconosciuto la necessità di individuare una condotta corretta e dei criteri in base ai quali valutare comportamenti e scelte: individuazione di principi riconosciuti per stabilire ciò che è bene e ciò che è male. Esiste una netta distinzione tra **etica** e **moralità**: *la morale è un aspetto soggettivo della condotta, diversamente dall'eticità che è l'insieme dei valori effettivamente realizzati nella storia*. Ciascuno di noi ha una propria morale che dev'esser però inquadrata in un quadro di eticità. Nella storia sono esistiti casi in cui determinate azioni non erano praticate secondo una moralità soggettiva che fosse consona all'etica, come ad esempio gli abomini dei medici nazisti nei campi di concentramento.

Bioetica:

- **Nucleo essenziale della bioetica è costituito da tutte le questioni originate dai mutamenti che, negli ultimi decenni, medicina e biologia hanno provocato, relativamente al nascere, curarsi e morire degli esseri umani.**
- **Bioetica come etica delle questioni morali legate principalmente alla vita biologica**

È etico sperimentare?

La sperimentazione è sempre esistita; inizialmente era composta unicamente da osservazioni poi si è passato ad applicare queste osservazioni alla pratica: l'aspirina è stata scoperta casualmente da un reverendo che osservò che l'applicazione delle foglie del salice piangente su un paziente febbricitante portava beneficio al paziente, in qualche modo queste foglie possedevano un principio attivo che attenuava i sintomi del paziente. Nella storia, l'indole dei medici ha portato naturalmente alla sperimentazione. Solamente aumentando il campione di sperimentazione si è potuto affermare che questi effetti non fossero dovuti al caso!

C'è modo di sapere se quello che stiamo sperimentando sia completo? La conoscenza è finita, l'ignoranza è infinita; finché c'è da discutere su una determinata assunzione significa che non siamo giunti ad una fine. Avere un altro punto di vista, avere un controllo, avere un paragone, avere un'opinione aiuta a definire sempre meglio un qualcosa che non conosciamo.

Le domande per una buona ricerca sono indicate dall'acronimo: **FINER**:

F: Feasible (fattibile)-> deve avere dei soggetti idonei alla ricerca, i dati devono essere disponibili e concreti.

I: interesting

N: Novel (innovativa)-> necessario affinché la ricerca venga finanziata.

E: Ethical (etico)-> deve avere un valore scientifico o sociale; deve essere sicura.

R: Relevant (rilevante)-> c'è un avanzamento della conoscenza scientifica? Rilevante non solo dal punto di vista clinico ma anche della salute ecc....

Legge di Franklin: per quanto un trattamento possa darci delle indicazioni di sicurezza, di come può evolvere una malattia nessuno lo sa; questo è anche dovuto all'infinita variabilità soggettiva. Per cui possiamo prevedere, ma mai esser sicuri di quello che sarà il risultato. Un trattamento farmacologico può essere descritto attraverso rischi, benefici ed incertezze.

Il **rapporto rischio/beneficio** è la cosa più importante che deve essere valutata quando facciamo una sperimentazione o un trattamento. Questo però non è un rapporto assoluto, ma cambia in base alla persona, per cui il calcolo di questo rapporto richiede tempo e la collaborazione di tutti i soggetti interessati.

Come posso quantificare il rischio/beneficio?

- Negli studi preclinici: devo calcolare la “finestra terapeutica” che è il rapporto tra la dose letale 50 (DL50) e la dose efficace 50 (EC50). Quando noi sperimentiamo un nuovo farmaco dobbiamo trovare il dosaggio, la posologia, entro cui si ha un effetto terapeutico. La dose efficace è quella che nel 50% dei casi mi dà un effetto positivo. La dose letale 50 è quella che risulta letale nel 50% dei pazienti. Questo rapporto dà una serie di risultati tra cui il medico può scegliere per dare al paziente il migliore dosaggio possibile.
- Negli studi clinici: è più complesso mettere in relazione rischio e beneficio poiché gli studi sono disegnati spesso per misurare in maniera quantitativa solo uno dei due. Talvolta si usano: NNT (quanti pazienti devo trattare perché un singolo paziente possa beneficiarne). e NNH (quanti pazienti devo trattare per fare un danno ad un singolo paziente).

Quando un farmaco entra in commercio siamo tutti cavie! Questo perché per quanto un farmaco sia stato testato su un ampio campione, questo non è mai rappresentativo dell'intera popolazione né della variabilità soggettiva! Solamente quando un farmaco va in commercio la variabilità individuale diventa enorme.

JAMES LINDT

L'uso dei **TRIAL CLINICI RANDOMIZZATI** parte da **LINDT**. Lindt è un caposaldo della storia della medicina.

LO SCORBUTO

- Nel XVIII secolo lo scorbuto era una piaga dei mari, con un considerevole numero di marinai che si ammalavano. In una circumnavigazione del globo capitanata da Anson, 380/510 marinai morirono di scorbuto.
- I sintomi principali dello scorbuto sono emorragie, iperpigmentazione, anemia, disturbi digestivi, malassorbimento, ritardo nella guarigione delle ferite. Se non trattato, può portare a morte da aumentate infezioni, anemia e emorragie interne.

LA PREVENZIONE E IL TRATTAMENTO DELLO SCORBUTO NEL 19° SECOLO

L'esperimento di James Lindt: prese 12 marinai con lo stesso grado della malattia (omogeneità dei pz.) e li mise nella stessa parte della nave, con la stessa dieta e trattati con i 6 trattamenti più in voga del momento:

- litri di Sidro
- 18 ml di aceto tre volte al giorno (Ammiragliato)
- Mezza pinta di acqua di mare
- 25 ml di elisir di vitriolo (Acido solforico diluito; Royal College of Physicians)

- Una pasta medicinale (aglio, semi di senape,...)
- Due Arance e un limone (Ammiragliato) 2 i marinari che presero questo trattamento sono quelli stavano meglio.

Lindt ci mostra come quando non sappiamo qualcosa, dobbiamo sperimentare. Ovviamente la pecca di questo studio è la sua limitatezza del campione che non dà una significatività statistica.

IL DR SPOCK

Ha scritto il libro più influente per le mamme e i pediatri per metà del XX secolo, ha formato milioni di madri negli USA. Il libro poi è migrato in Europa. Era considerato il caposaldo sul come trattare un bambino, dice cose logiche. Nel 56 dice che ci sono 2 svantaggi nel dormire a pancia in su per il bambino: soffocare nel suo vomito, inoltre piega la testa e questo può deformargli il viso. Per anni si sono avuti infanti che muoiono nella culla a causa del dormire a pancia in giù, quindi ad un certo punto la gente si è chiesta come devono dormire i bambini -> Si è scoperto che se il bambino dorme a testa giù il rischio di morire è molto più alto.

Questo libro riuscì ad essere più forte degli studi clinici.

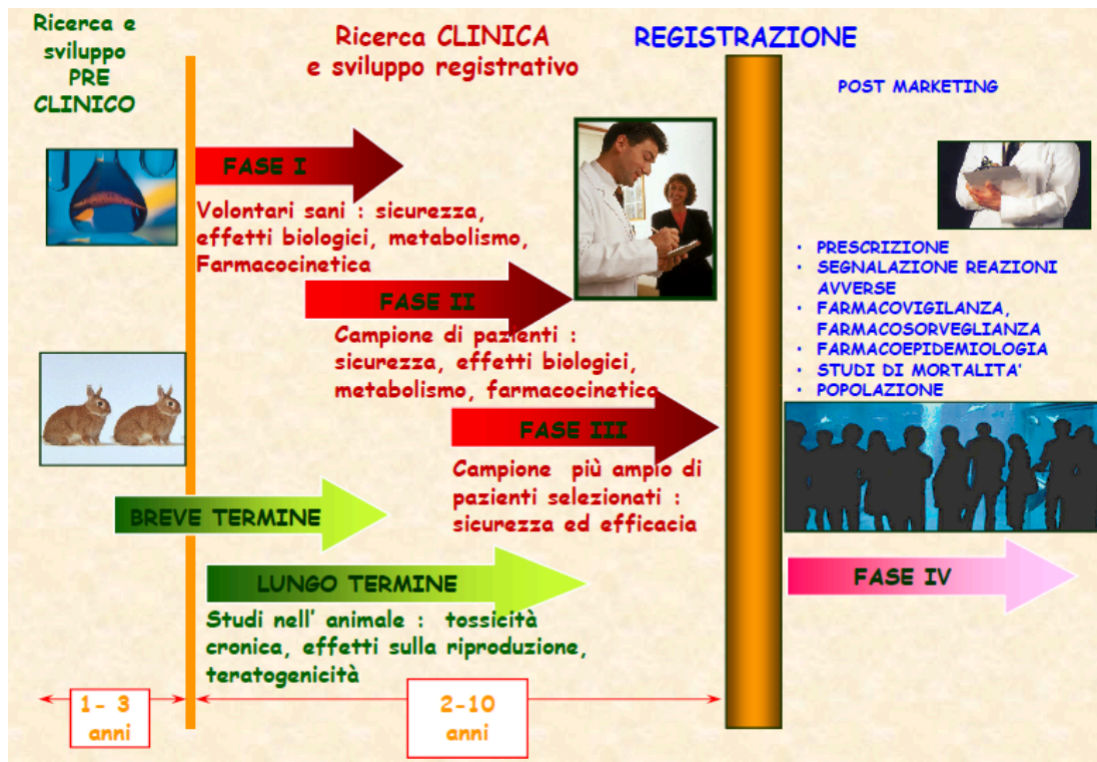
Questo ci dimostra che quello che **pensiamo** sia **giusto** può **non** esserlo -> Non tutto che appare **logico** è giusto in **medicina**.

NON TUTTO QUELLO CHE È NUOVO È PIÙ EFFICACE

Tutto quello che è nuovo è più incerto, quindi non per forza è sicuramente meglio.

- La maggior parte delle molecole studiate in vitro: risultano non efficaci quando usate in vivo: questo poiché non c'è in SI e non c'è un fegato negli studi in vitro, qualsiasi molecola e xenobiotico che entra nel nostro organismo deve passare al processamento per il fegato. Qualsiasi molecola è potenzialmente tossica, quello che cambia è il dosaggio.
- La maggior parte delle molecole usate in vivo risultano non efficaci e non possono essere studiate nell'uomo
- La maggior parte delle molecole sperimentate nell'uomo non risultano superiori alle terapie al momento disponibili
- Anche le terapie che talvolta dai primi studi registrativi sembrano migliori talvolta non risultano migliori.

LA STRADA PER FARE UN NUOVO FARMACO: è lunga e tortuosa. È divisa in fasi: una prima fase di ricerca e sviluppo **preclinico** della durata variabile da 1 a 3 anni in cui il farmaco viene testato su animali per valutarne la tossicità, gli effetti sulla riproduzione e la teratogenicità. Le valutazioni di tossicità si valutano su distanze temporali lunghe, per cui sovente inizia la ricerca **clinica** e sviluppo registrativo in contemporanea con gli studi di tossicità sugli animali. La sperimentazione clinica è divisa in 3 fasi ed ha una durata variabile nell'ordine degli anni.



1. Scegliere la malattia da trattare
2. Scegliere il bersaglio
3. Identificare il saggio biologico opportuno
4. Identificare il prototipo (lead)
5. Isolare e purificare il prototipo (se necessario)
6. Scoprire la struttura del prototipo (se sconosciuta)
7. Stabilire le relazioni struttura/attività
8. Identificare il farmacoforo
9. Ottimizzare le interazioni con il bersaglio
10. Ottimizzare le proprietà farmacocinetiche
11. Valutarne la tossicità
12. Condurre prove cliniche
13. Brevettare la molecola
14. Immettere il farmaco sul mercato
15. Guadagnare il più possibile!!!!

Un farmaco non fa altro che legarsi ad un nostro substrato e farlo funzionare diversamente: un farmaco agisce modulando una via di segnale, un recettore, un enzima e lo fa funzionare diversamente.

Una delle cose più strane che è stata scoperta nella sperimentazione dei farmaci è quella che si chiama **serendipity**: scoprire una cosa non cercata e imprevista mentre se ne sta cercando un'altra. Per cogliere l'indizio che porterà alla scoperta bisogna essere aperti alla ricerca e attenti a riconoscere il valore di esperienze che non corrispondono ad originarie aspettative.

Come faccio a scegliere il bersaglio? Il

caposaldo della farmacologia è che il nostro farmaco si legherà ad un nostro substrato e questo legame è strutturale come una chiave nella toppa: quella molecola si deve legare perfettamente a quel target-> devo scegliere il target biologico, individuato devo individuare le caratteristiche essenziali di un farmaco: trovando anche una specificità d'azione verso il bersaglio e una selettività tra specie diverse, specificità verso il bersaglio e selettività nel corpo umano e una selettività verso gli organi e tessuti.

Il passaggio successivo è identificare, isolare il prototipo e scoprirne la struttura, questi processi un tempo lunghissimi sono stati molto velocizzati dalle tecnologie della chimica combinatoriale: tramite essa siamo in grado di creare una library di molecole tutte diverse ma che hanno un core identico. La scoperta di una molecola attiva è seguita da un lungo processo di ricerca prima dell'ottenimento del prodotto utilizzabile.

Una volta nota la struttura del prodotto biologicamente attivo, inizia lo studio delle eventuali reazioni tra la struttura e l'attività biologica, per scoprire quali parti della molecola sono determinanti per l'attività e quali sono essenziali.

Si identifica il **FARMACOFORO** (parte della molecola indispensabile per l'azione farmacologica): "come l'insieme dei requisiti sterici ed elettronici, in una classe di composti biologicamente attivi, necessari per assicurare l'attività biologica; in generale il farmacoforo può essere considerato l'insieme di requisiti sterici ed elettronici necessari per assicurare interazioni positive tra una molecola biologicamente attiva e il suo target".

L'assunzione, in uno studio del farmacoforo, è che tutti i composti di un training set condividono lo stesso meccanismo d'azione e interagiscono con lo stesso target biologico".

Il farmacoforo è il farmaco ed è quello che verrà brevettato. L'assunzione in uno studio di un farmacoforo è che tutti i composti di una stessa library condividano lo stesso meccanismo di azione perché hanno lo stesso farmacoforo: tutti i FANS hanno lo stesso farmacoforo ed hanno lo stesso meccanismo di azione.

La parte della molecola che posso variare può favorirmi tra le altre anche tutti i movimenti del farmaco nel nostro corpo.

Due differenze importanti della farmacologia:

Una volta identificato il **farmacoforo** si possono sintetizzare analoghi del prototipo con lo stesso farmacoforo per:

aumentarne l'attività
ridurre gli effetti collaterali
ottimizzare la via di somministrazione
individuare molecole la cui sintesi è più semplice

1. FARMACODINAMICA: studia il meccanismo d'azione con cui un farmaco induce il suo effetto.
2. FARMACOCINETICA: indica tutti i movimenti di un farmaco nel nostro corpo. Un farmaco per essere efficace deve essere solubile per essere trasportato nel sangue ma deve avere anche la capacità di attraversare le membrane lipidiche.

SPERIMENTAZIONE PRECLINICA

Ha una durata media di 2-3 anni. Ed è divisa in due fasi:

1. FASE I -> studi farmacologici dettagliati che consentono di valutare: i principali effetti terapeutici, gli effetti collaterali, la tossicità acuta e la solubilità della sostanza.
2. FASE II -> approfondimenti farmacodinamici e farmacocinetici su assorbimento, distribuzione, metabolismo, escrezione; e studi tossicologici su animali test a breve e a lungo termine: test di tossicità sulla riproduzione, fertilità, genotossicità, teratogenicità (effetti della tossicità nel feto ed embrione) ecc

CI SONO 3 REGOLE FONDAMENTALI PER LA SPERIMENTAZIONE PRE-CLINICA ANIMALE: si chiamano le **3 R**

• **REPLACE**: RIMPIAZZARE l'animale con una struttura non viva se è possibile. L'animale deve essere salvaguardato per non farlo soffrire. Però se devo sperimentare un farmaco che riduce il dolore, devo indurre dolore all'animale.

• **REDUCE**: Usare il numero INDISPENSABILE di animali.

• **REFINE**: Significa RIDURRE, a un minimo assoluto, il disagio imposto agli animali usati nella sperimentazione.

- *Se faccio un esperimento deve portare a informazioni utili*

Sulla base dei risultati preclinici: ho sintetizzato la sostanza attiva su scala pilota, sviluppo della forma galenica attivata, valuto la fattibilità della produzione industriale, valuto la stabilità della forma farmaceutica finale e a questo punto guardo i **criteri di valutazione etica e strategica per iniziare le prove cliniche**:

- **Valutazione rischio/beneficio**
- **Valutazione della possibilità di trasferire all'uomo gli effetti farmacodinamici verificati sull'animale**
- **Basso rischio per l'uomo in rapporto con un potenziale beneficio e con l'urgenza di disporre del nuovo farmaco.**

LA SPERIMENTAZIONE CLINICA: ogni forma di esperimento pianificato su pazienti, programmato per valutare il trattamento più appropriato di futuri pazienti con una determinata condizione patologica. O meglio, qualsiasi indagine effettuata su soggetti umani volta a scoprire o verificare gli effetti clinici, farmacologici e/o gli altri effetti farmacodinamici di uno o più medicinali in fase di sperimentazione e/o a studiare l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione al fine di accertarne l'innocuità e/o l'efficacia.

Accertato che il composto in esame ha l'efficacia desiderata sul bersaglio farmacologico, e un accettabile grado di sicurezza per l'utilizzo, bisogna verificarne la reale tollerabilità ed efficacia sull'uomo. Per questo sono previste tre fasi distinte e successive: **fase I di farmacologia clinica**, **fase II studio di efficacia**, **fase III studio multicentrico**.

Qualsiasi studio clinico è programmato con un obiettivo, un esito e un "end point".

- **L'obiettivo è la domanda di natura clinica cui si vuole dare risposta.**
- L'esito è lo specifico aspetto clinico capace di fornire la risposta.
- L'"endpoint" è la misura dell'esito clinico dalla quale, attraverso algoritmi statistici, si ricava la risposta.

OBIETTIVO DELLA RICERCA: è la domanda di natura clinica cui si vuole dare una risposta. La definizione degli obiettivi della ricerca presuppone la fissazione di una ipotesi di lavoro in cui siano contenuti gli elementi base della ricerca stessa, quindi:

- 1) **DEFINIZIONE DEL TRATTAMENTO**: implica da definizione di un preciso schema di somministrazione relativamente a: posologia, eventuali modifiche del dosaggio, durata della somministrazione.
- 2) **GRUPPO CONTROLLO**: fondamentale per valutare se il trattamento con il farmaco è in grado o meno di produrre benefici terapeutici. Questo gruppo può essere trattato con placebo, trattamento standard o nessun trattamento.

Il confronto con il placebo mi valuta il puro effetto farmacologico.

Il confronto con il trattamento standard mi fornisce la stima quantitativa e qualitativa dell'efficacia del farmaco e la sua reale importanza terapeutica.

- 3) SCELTA DEI PAZIENTI: deve essere idonea ad esplorare le ipotesi di ricerca, deve essere omogenea e deve essere numericamente adeguata per fornire un campione statisticamente significativo.

LA PIANIFICAZIONE DELLA RICERCA-> pianificare al meglio la ricerca significa scegliere un disegno sperimentale che applichi tecniche (es randomizzazione e cecità) che servono ad eliminare/ ridurre gli elementi di giudizio soggettivo e/o influenze esterne in grado di alterare, positivamente o negativamente, i risultati, i cosiddetti bias. Due strategie importanti sono:

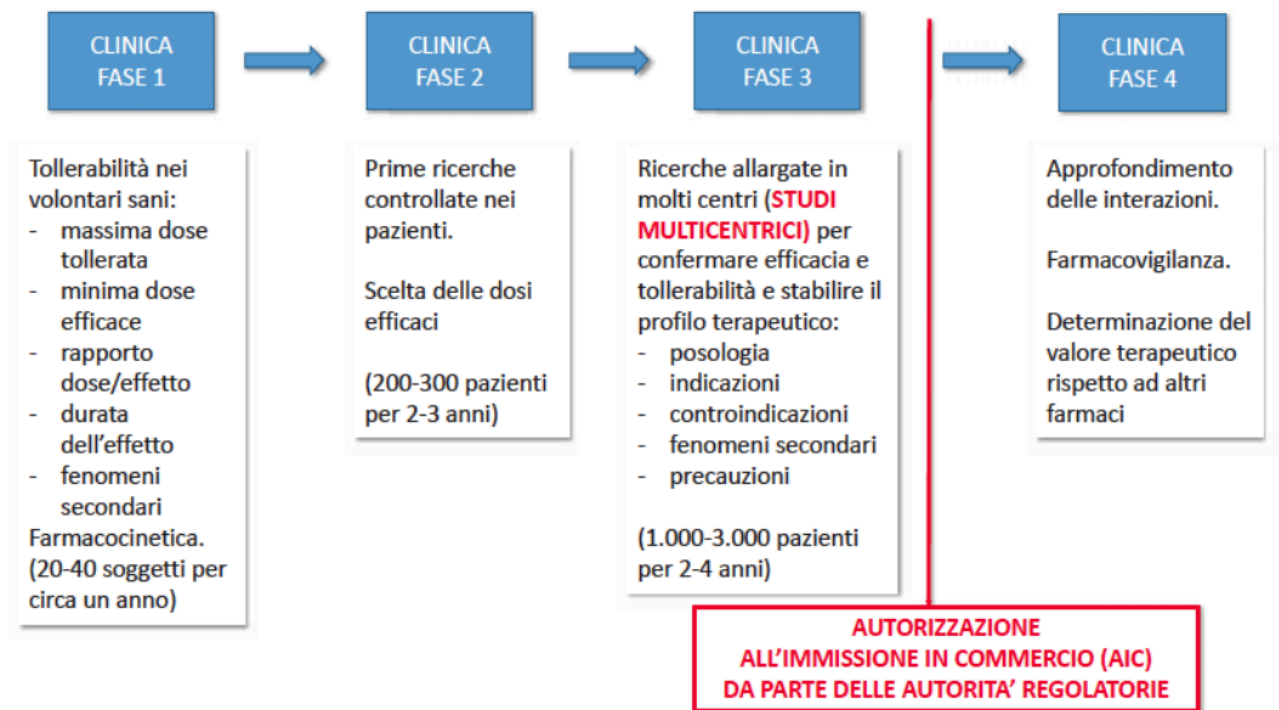
- Randomizzazione: assegnazione dei trattamenti a confronto viene fatta casualmente sui soggetti arruolati
- Cecità: assegnazione dei trattamenti viene fatta senza che ci sia conoscenza da parte del soggetto e del medico di quale trattamento sia stato assegnato.

LA CONDUZIONE DELLA RICERCA->vanno perseguiti alcuni principi metodologici come il reclutamento dei pz che garantisca la rappresentatività del campione, l'accuratezza e precisione nella raccolta dei dati e la scelta adeguata dei centri che dovranno condurre la sperimentazione.

ANALISI DEI RISULTATI-> viene fatta con il supporto dell'analisi statistica che deve fornire una visione globale e di dettaglio dei risultati e deve valutare la significatività statistica, ossia fornire la certezza che i risultati siano estensibili ad una popolazione più vasta che non il campione, eliminando la possibilità che essi siano dovuti al caso.

CONCLUSIONI: Le conclusioni dello studio sono riassunte in un rapporto di ricerca che evidenzia: • Le motivazioni della ricerca • La metodologia usata • I risultati ottenuti • La discussione dei risultati.

FASE CLINICA SULL'UOMO



FASE I -> SPERIMENTAZIONE CLINICA SU VOLONTARIO SANO: profilo tossicologico, ADME, razionale per la dose e azione farmacodinamica.

FASE I → *farmacologia clinica*

Lo scopo di questa fase della sperimentazione è quello di fornire preliminari elementi per una valutazione della sicurezza del principio attivo per accertare la tolleranza dell'organismo .

richiedere l'autorizzazione alla sperimentazione dal Ministero della Sanità, e se il principio attivo non è mai stato sperimentato prima sull'uomo

In questa fase vengono avviati gli studi sui meccanismi di **farmacocinetica**, **farmacodinamica**, **metabolismo** e **biodisponibilità**; si valutano anche i possibili effetti del farmaco a carico di altri organi e altre funzioni dell'organismo, i cosiddetti effetti collaterali: capita spesso infatti che un dato principio attivo agisca su più organi, a volte in modi diversi.

In Italia chi partecipa come volontario sano? Ormai partecipare volontari a questi studi è visto come una forma di reddito in quanto vieni pagato in base alla pericolosità, invasività del farmaco. Per alcune tipologie di farmaci molto invasivi come quelli oncologici, con alto potenziale immunosoppressore ecc la fase I non viene effettuata su persone sane ma direttamente sui pazienti. Il candidato viene sottoposto ad una serie di visite per valutarne l'idoneità al trattamento, e se selezionato dovrà seguire le procedure indicate dal protocollo di studio, dovrà assumere il farmaco sperimentale e dovrà sottoporsi alle specifiche indagini diagnostiche e di sicurezza.

Tutti gli studi condotti da ogni centro di sperimentazione devono essere approvati dal comitato etico per:

- Valutare eticamente e scientificamente il protocollo di studio (tutela della sicurezza dei soggetti in studio).
- Valutare la congruità del rimborso che il volontario riceve.

Il volontario ha il diritto di abbandonare lo studio in ogni momento e ha il diritto di conoscere il comitato etico per richiedere eventuali chiarimenti.

- Vengono fatte valutazioni farmacologiche in questa fase I circa: dosaggio max e tollerabilità senza tossicità, eventuali effetti collaterali, assorbimento ed eliminazione e sulla bio-equivalenza.

FASE II-> PER LA DIMOSTRAZIONE DI EFFICACIA: viene effettuato in centri d'eccellenza, serve per dimostrare l'efficacia di quel trattamento e qui viene presa la decisione di sviluppare o meno questo farmaco.

FASE II → *studio di efficacia*

Terminata l'analisi farmacologica, si passa a determinare l'efficacia terapeutica del nuovo farmaco. In alcuni selezionati centri ospedalieri dotati di comitati etici di controllo, che devono autorizzare sia il protocollo generale di sperimentazione che ogni singolo passo della sperimentazione stessa, si realizza una serie di studi sul campo, che comprendono sia una ulteriore affinamento dell'analisi sulla tossicità e sugli effetti collaterali sia degli studi in doppio cieco su pazienti, per misurare di quanto l'effetto del nuovo farmaco sia superiore all'effetto placebo, considerato come una specie di "zero farmaceutico". Ogni paziente che partecipa alla sperimentazione deve essere informato puntualmente degli effetti del nuovo farmaco e dei potenziali rischi previsti, e firmare una dichiarazione di consenso informato.

Questa fase è su paziente ed è uno studio volto a determinare l'efficacia del trattamento. Comincia ad essere indagata l'attività terapeutica del potenziale farmaco, cioè la sua capacità di produrre nell'organismo umano effetti curativi desiderati. Sono le prime ricerche controllate su piccolo numero di pazienti (da 100 a 300) strettamente monitorati e accuratamente selezionati, con patologia per cui il farmaco è elettivamente indicato. Possono essere studi terapeutici orientativi aperti (fase IIA: studi pilota) o studi controllati in doppia cecità (fase IIB: placebo e/ o prodotto attivo di confronto).

Obiettivi:

- Dimostrare efficacia e tollerabilità

- Identificare il “range” di dosi attive (“dose-finding”)
- Identificare la posologia ottimale (dose, via di somministrazione, formulazione)
- Identificare eventuali problemi
- Confermare la farmacocinetica nel paziente

FASE III-> STUDIO MULTICENTRICO: su pz, valutazione confirmatoria e comparativa dell'efficacia e della tollerabilità.

Terminato lo studio dell'efficacia clinica del nuovo farmaco, si continua la sperimentazione allargando il numero di *centri*, cioè di ospedali e cliniche coinvolte, con l'obiettivo di confermare l'efficacia, affinare i dosaggi e la formulazione scelta, valutare il valore terapeutico, meglio definire il rapporto sicurezza efficacia, e superare il problema della variabilità individuale, cioè il problema delle possibili diverse reazioni su pazienti diversi. Terminata questa fase di sperimentazione si fa domanda di registrazione presso il Ministero della Sanità, per ottenere l'autorizzazione alla commercializzazione della nuova specialità farmaceutica (il medicinale vero e proprio).

Durante le prime fasi della sperimentazione clinica (fase III compresa), il farmaco non è ancora in vendita ma può essere usato soltanto negli ospedali e soltanto sui pazienti che partecipano allo studio.

Sono trial clinici di ampie dimensioni, multicentrici; randomizzati, doppio-cieco, confronto con altro farmaco attivo; coinvolgono 1000- 3000 pazienti; durano 2- 4 anni.

Necessari per ottenere A. I. C. da parte delle Autorità Regolatorie, hanno finalità terapeutiche Prevedono criteri di inclusione progressivamente meno restrittivi e coinvolgono anche popolazioni speciali (anziani, bambini, insufficienza epatica, renale etc). ***Si propongono di confermare tollerabilità ed attività terapeutica su popolazioni più ampie e meno selezionate, valutando eventuali interazioni e farmacocinetica.***

Obiettivi:

- Confermare efficacia e tollerabilità del farmaco in numero elevato di pazienti (ricerche allargate in molti centri).
- Stabilire il profilo terapeutico: posologia, indicazioni, controindicazioni, interazioni con altri farmaci, effetti secondari, precauzioni.

In genere è previsto un gruppo di controllo a seconda dello scopo che si prefigge di valutare:

- Efficacia assoluta
- Valutazione comparativa
- Rischio/beneficio
- Sicurezza

Esistono 4 tipi di controllo:

- verso placebo

- verso nessun trattamento: il rapporto placebo/nessun trattamento presenta dei *vantaggi* ovvero consente di dimostrare l'efficacia e la sicurezza "assoluta", presentare la massima efficienza, ridurre il numero di pazienti, minimizzare l'errore sistematico delle attese del pz e dello sperimentatore. Presenta anche degli *svantaggi* dal punto di vista etico, l'attitudine del medico e del pz ad accettare l'uso del placebo e la mancanza di confronto con terapie disponibili.
- dose-risposta: i pz sono assegnati a caso a una delle dosi, con o senza placebo. L'efficacia si basa sulle differenze significative nei confronti tra le dosi, tra le stesse ed il placebo.
- controllo attivo: trattamento con farmaco già in commercio, necessario almeno per dimostrare la non inferiorità.

FASE IV-> indagini di farmacovigilanza/ farmacoepidemiologia post registrazione

Sono studi post registrativi: gli studi terapeutici, con pazienti selezionati e trattati come nella fase III; gli studi osservazionali (farmacovigilanza) su pz seguiti nella situazione "naturale", effettuati per un approfondimento delle interazioni e determinazione del valore terapeutico.

FASE 4: FARMACOVIGILANZA

Anche dopo la commercializzazione il nuovo farmaco viene tenuto sotto controllo per rilevare effetti collaterali e/o problemi eventualmente sfuggiti ai test clinici precedenti, perché si manifestano molto raramente o a lungo/lunghissimo termine, o solo in condizioni particolari.

I medesimi obiettivi sono perseguiti dall'attività di farmacovigilanza; introdotta nel 1970 in Francia da un gruppo di tossicologi, ma è stata accettata a livello mondiale solo negli anni '80.

Nel Settembre del 2002, (con CIRCOLARE 2 settembre 2002 n.6) il Ministero della Salute ha regolamentato gli Studi condotti dopo la commercializzazione del farmaco, definendo una nuova entità: **gli Studi Osservazionali**. Si tratta di studi nei quali i farmaci vengono utilizzati secondo consuetudine (ed acquistati dai Centri che partecipano alla sperimentazione): in tali studi vengono registrati alcuni parametri di particolare interesse per valutare meglio la tollerabilità, e in alcuni casi l'efficacia, del farmaco su grandi numeri di pazienti.

→ obiettivi FONDAMENTALI

1. riconoscere nuove ADRs
2. mantenere sotto osservazione anche ADRs sospette o note
3. rivalutare periodicamente il profilo B/R anche in confronto (quando possibile) con altri farmaci e nel contesto della singola patologia
4. comunicare l'informazione in modo da migliorare la pratica clinica e la gestione della terapia

OBIETTIVI: conferma dell'attività e tollerabilità in confronto ad altri prodotti nelle indicazioni autorizzate o in nuove indicazioni o con nuove posologie. Stima del rapporto rischio/beneficio ed identificazione di eventi avversi importanti ma rari.

TRAGEDIE E LEGISLAZIONE:

-1935: elixir sulfanilamide che causò 105 morti tra cui molto bambini-> presa di coscienza che non è sufficiente che un composto sia efficace per essere un medicinale.

-1962: talidomide causò più di 4k casi di focomelia-> prese di coscienza degli addetti ai lavori e dei "regulators" del fatto che di un medicinale la sicurezza dovesse esser stabilita prima della sua immissione in commercio, oltre all'efficacia.

-2006: 6 giovani volontari sani trattati con TGN1412 dopo un'ora da somministrazione sono colpiti da una gravissima patologia associata ad un improvviso e rapido rilascio di citochine pro infiammatorie. Presa di coscienza degli addetti del fatto che un farmaco biologico non può esser valutato con gli standard validi per un medicinale chimico.

REGOLE FONDAMENTALI per una corretta SPERIMENTAZIONE CLINICA

1. Presenza di un gruppo di **CONTROLLO** (al quale si somministra il miglior farmaco già esistente sul mercato o, in mancanza di questo, un placebo)

REGOLE FONDAMENTALI per una corretta SPERIMENTAZIONE CLINICA controllata

2. **RANDOMIZZAZIONE** (distribuzione in maniera casuale) dei pazienti in due gruppi (trattati con il farmaco in sperimentazione e controlli)
3. **CECITÀ** (preferenza per il doppio-cieco: né il medico né il paziente sanno cosa viene somministrato)
4. **RAPPRESENTATIVITÀ** del campione rispetto alla popolazione generale che assumerà il farmaco
5. Definizione chiara degli **END-POINT** (obiettivi finali) da raggiungere

REGOLE FONDAMENTALI per una corretta SPERIMENTAZIONE CLINICA controllata

SIGNIFICATO ETICO DELLA SPERIMENTAZIONE

“il progresso della medicina si fonda sulla ricerca, che in ultima analisi deve basarsi parzialmente sulla sperimentazione su soggetti umani”.

“Agli interessi del soggetto va sempre accordata la priorità sugli interessi della scienza e della società”

Dichiarazione di Helsinki -1964

Conclusioni

Valutare in medicina l'efficacia e il rischio di un intervento è importantissimo;

I dati pre-clinici e dei buoni razionali sono un buon presupposto per una terapia, ma non sufficienti a garantirne l'efficacia;

La sperimentazione clinica in farmacologia è essenziale.

Una buona scelta clinica è caratterizzata dalla presenza di sufficienti dati per poter soppesare le alternative e dalla conoscenza di questi dati.

Prima di valutare come condurre una ricerca “etica” è importante accettare che non sperimentare è estremamente “non etico”.

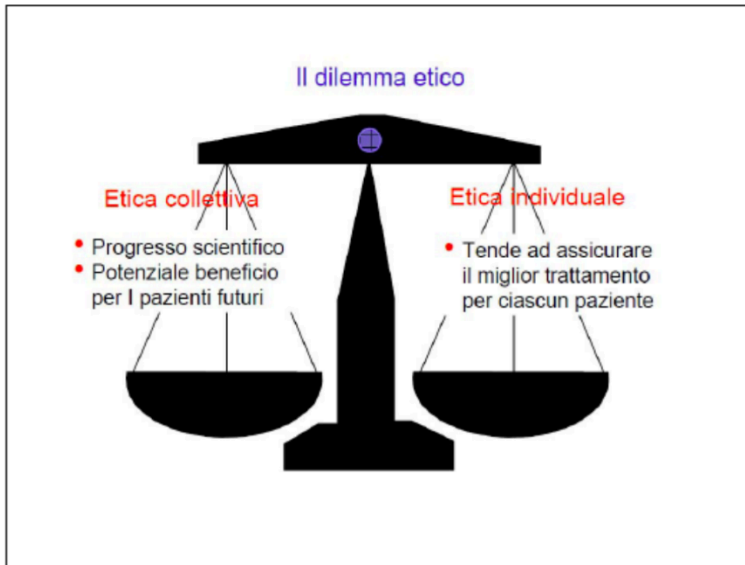
Trial clinico randomizzato (RCT) ideale. Ideale perché rispetta tutti i criteri già discussi e la scienza non deve essere il fine unico ma deve avere supporto etico e umano → supportato dal consenso informato → il paziente deve essere cosciente di quello a cui viene sottoposto.

Quindi le regole fondamentali per una corretta sperimentazione clinica controllata sono:

- eticità: per essere eticamente accettabile una sperimentazione deve rispondere sia a criteri scientifici che all'esigenza terapeutica;
- consenso informato (scritto): da sottoporre al paziente in modo che possa decidere in maniera consapevole e libera se partecipare alla sperimentazione.

La pietra miliare del consenso informato è stata la sperimentazione effettuata da Walter Reed, biologo arruolato nell'esercito, che intorno al 900 aveva effettuato una sperimentazione clinica sulla febbre gialla, che mieteva molte vittime durante la guerra ispano-americana. 968 morti nei combattimenti e più di 5000 morti per malattia (principalmente febbre gialla) → gli Stati Uniti crearono la "United States Army Yellow Fever Commission" con a capo il Maggiore Reed. Il suo compito era cercare di capire come potesse essere debellata la febbre gialla e quale fosse il vettore che infettava i soldati (si pensava che ci si potesse contagiare per cattiva igiene, mentre alcuni avevano invece ipotizzato che fosse coinvolta la zanzara visto il terreno paludoso). Reed quindi mantenne in quarantena un gruppo di soldati per assicurarsi che non fossero contagiati, poi fece costruire due caseggiati: uno in cui mancava la ventilazione e in cui l'igiene era scarsa, e uno ben ventilato e pulito in cui però c'erano zanzare. Soltanto i soldati di questo secondo caseggiato avevano poi manifestato la febbre gialla → non era un problema di igiene e aveva capito che il vettore era la zanzara (aveva anche individuato i tempi di incubazione della malattia). Tutto questo fu fatto dopo aver capito che non sarebbe stato corretto arruolare soldati senza che venissero prima informati. I punti fondamentali di questo primo consenso furono:

- l'autonomia: la persona a cui viene chiesto di sottoscrivere il consenso è nel pieno delle sue facoltà e in totale autonomia accetta → partecipazione libera e volontaria;
- la spiegazione dei rischi: sono descritti i sintomi e il possibile decorso della malattia;
- la spiegazione dei benefici: il soggetto riceverà un compenso e servizio medico per curare l'eventuale manifestazione della patologia;
- la possibilità di uscita dallo studio: se il soggetto lascia lo studio perde il beneficio ma può lasciare in qualunque momento;
- un linguaggio chiaro: vengono descritti chiaramente i rischi e gli effetti del trattamento in maniera non paternalistica.



Il problema etico che sin dall'antichità si era manifestato nel momento in cui ci si impegnava a fare una sperimentazione era mettere su una bilancia l'etica collettiva (cercare beneficio per l'intera comunità) e l'etica individuale (cercare beneficio nei confronti del singolo).

Nelle epoche antiche, le opinioni diffuse su informazione e consenso si presentano tutt'altro che univoche. In generale, la medicina considera il benessere (salus) del malato come valore supremo, mentre filosofia e giurisprudenza pongono al primo posto la volontà

voluntas) dell'individuo. Il percorso per raggiungere questo equilibrio iniziò dal giuramento di Ippocrate e si sviluppò nel corso del tempo (anche attraverso gli scempi che furono commessi):

- 420 a.C.: giuramento di Ippocrate
- 1948: Codice di Norimberga (prime linee guida per la conduzione eticamente accettabile di ricerche scientifiche nell'uomo)
- 1964: Dichiarazione di Helsinki (e successive integrazioni) adottata dall'Associazione Medica Mondiale per guidare i medici nella ricerca biomedica.

Il **giuramento di Ippocrate antico** riguarda soprattutto l'eticità del medico e non parla del paziente. Io medico non recherò danno o offesa ai pazienti. Io medico non somministrerò nulla che possa fare del male ai pazienti. Io medico non indurrò mai un aborto. Io medico entrerò nelle case dei pazienti soltanto per dare beneficio e non malanno. E il tutto resterà segreto.

Giuramento di Ippocrate (420 a.C.)

Giuro per Apollo medico e Asclepio e Igea e Panacea e per gli dei tutti e per tutte le dee, chiamandoli testimoni, che eseguirò, secondo le forze e il mio giudizio, questo giuramento e questo impegno scritto: di stimare il mio maestro di questa arte come mio padre e di vivere insieme a lui e soccorrerlo se ha bisogno e che considererò i suoi figli come fratelli e insegnerò quest'arte, se essi desiderano apprendere; di rendere partecipi dei precetti e degli insegnamenti orali e di ogni altra dottrina i miei figli e i figli del mio maestro e gli allievi legati da un contratto e vincolati dal giuramento del medico, ma nessun altro.

Regolerò il tenore di vita per il bene dei malati secondo le mie forze e il mio giudizio, mi asterrò recar danno e offesa.

Non somministrerò ad alcuno, neppure se richiesto, un farmaco mortale, né suggerirò un tale consiglio; similmente a nessuna donna io darò un medicinale abortivo.

Con innocenza e purezza io custodirò la mia vita e la mia arte. Non opererò coloro che soffrono male della pietra, ma mi rivolgerò a coloro che sono esperti di questa attività. qualsiasi casa andrò, io vi entrerò per il sollievo dei malati, e mi asterrò da ogni offesa danno volontario, e fra l'altro da ogni azione corruttrice sul corpo delle donne e degli uomini, liberi e schiavi.

Ciò che io possa vedere o sentire durante il mio esercizio o anche fuori dell'esercizio sulla vita degli uomini, tacerò ciò che non è necessario sia divulgato, ritenendo come un segreto cose simili. a me, dunque, che adempio un tale giuramento e non lo calpesto, sia concesso di godere della dell'arte, onorato degli uomini tutti per sempre; mi accada il contrario se lo violo e se spergiuro.

Il **giuramento di Ippocrate moderno** è stato adeguato ai tempi. Il medico giura di perseguire come scopo esclusivo la difesa della vita, la tutela della salute fisica e psichica dell'uomo e di dar giovamento e sollievo al paziente. Giura di non compiere mai atti idonei a provocare deliberatamente la morte del paziente. Questo rientra nell'eticità della sperimentazione secondo cui la valutazione di un obiettivo (end-point) non deve essere mai la morte. E soprattutto giura di curare i pazienti a prescindere dall'etnia, dalla religione, dalla nazionalità, dalla condizione sociale o ideologia politica.

Giuramento moderno

Consapevole dell'importanza e della solennità dell'atto che compio e dell'impegno che assumo, GIURO: esercitare la medicina in libertà e indipendenza di giudizio e di comportamento; perseguire come scopi esclusivi la difesa della vita, la tutela della salute fisica e psichica dell'uomo e il sollievo sofferenza, cui ispirerò con responsabilità e costante impegno scientifico, culturale e sociale, ogni mio atto professionale; non compiere mai atti idonei a provocare deliberatamente la morte di un paziente;

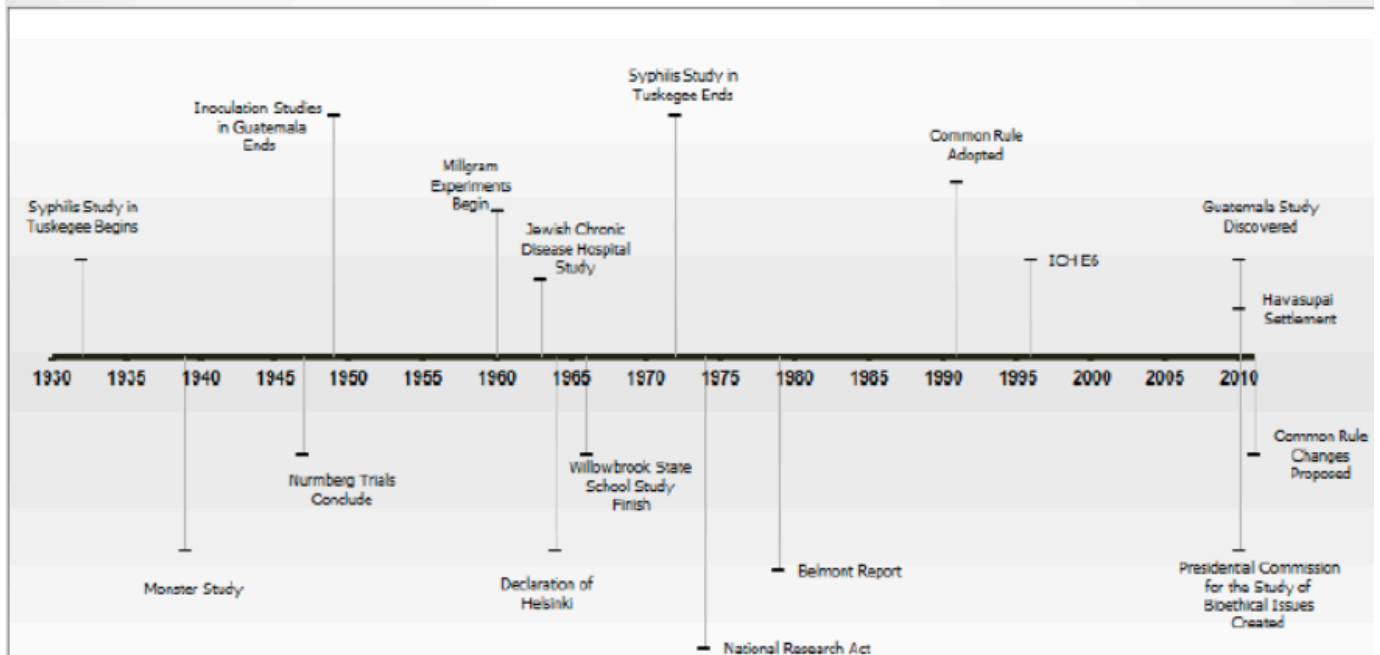
attenermi nella mia attività ai principi etici della solidarietà umana, contro i quali, nel rispetto della vita e della persona utilizzerò mai le mie conoscenze; prestare la mia opera con diligenza, perizia e prudenza secondo scienza e coscienza ed osservando le norme deontologiche che regolano l'esercizio della medicina e quelle giuridiche che non risultino in contrasto con gli scopi della professione; affidare la mia reputazione esclusivamente alle mie capacità professionali ed alle mie doti morali; evitare, anche al di fuori dell'esercizio professionale, ogni atto e comportamento che possano ledere il prestigio e la della professione; rispettare i colleghi anche in caso di contrasto di opinioni;

curare tutti i miei pazienti con eguale scrupolo e impegno indipendentemente dai sentimenti che essi mi ispirano prescindendo da ogni differenza di razza, religione, nazionalità, condizione sociale e ideologia politica;

prestare assistenza d'urgenza a qualsiasi infermo che ne abbisogni e di mettermi, in caso di pubblica calamità, disposizione dell'Autorità competente; rispettare e facilitare in ogni caso il diritto del malato alla libera scelta del suo medico tenuto conto che il rapporto tra medico e paziente è fondato sulla fiducia e in ogni caso sul reciproco rispetto; osservare il segreto su tutto ciò che mi è confidato, che vedo o che ho veduto, inteso o intuito nell'esercizio della professione o in ragione del mio stato.

Le tappe che hanno scandito l'evoluzione della sperimentazione clinica con base bioetica sono state tante, sia come legislazioni sia come sperimentazioni drammatiche.

Research Ethics: Historical Events



Nel XX secolo permane una grande varietà di opinioni, avvengono mutamenti importanti e nascono iniziative nuove. Sono emanate nuove direttive ed istruzioni concernenti l'etica della ricerca medica, incentrate sull'esigenza fondamentale del consenso informato, analogamente a quelle da applicare a diagnosi e terapia normali.

L'informazione chiara e il consenso informato sono mancati nel 1900 in **Prussia**, in cui Neisser, scopritore del gonococco, decise di fare uno studio su un vaccino per la sifilide iniettando il siero ai pazienti infetti a pazienti che erano ricoverati per altre cause senza informarli. Il suo era un primo tentativo di vaccino e ovviamente non funzionò → concluse che la vaccinazione non era stata efficace ma tutto questo a scapito del benessere di pazienti inconsapevoli. Quindi il Ministero Prussiano dell'istruzione pubblica decise di emanare una direttiva ai rappresentanti delle cliniche statali ed a quelli degli ospedali pubblici, secondo cui gli esperimenti medici possono essere condotti solo su adulti competenti che abbiano dato il consenso dopo un'adeguata spiegazione → sono esplicitamente richiesti l'informazione adeguata ed il consenso inequivocabile.

1939, **Monster Study**. Fu così chiamato dai colleghi di colui che effettuò questo studio, Wendell Johnson. In un reparto in cui erano ricoverati bambini orfani venne effettuato uno studio sulla balbuzie. Voleva capire quanto l'aspetto psicologico e formativo del bambino potesse portare ad una distorsione del linguaggio. Aveva diviso i bambini in diversi gruppi e sottogruppi:

- gruppo sano: sottogruppo a cui viene detto "parli bene e non hai problemi" e sottogruppo a cui viene detto "parli male, controllati quando parli";
- gruppo problematico: sottogruppo a cui viene detto "parli male" e sottogruppo a cui viene detto "parli bene".

Il danno grosso veniva fatto ai bambini sani ma che appartenevano al gruppo a cui venivano fatti notare dei difetti nel linguaggio → incredibile involuzione nel linguaggio del bambino, danni psicologici.

Nel 1932 il **Ministero germanico** degli interni emanò le *Direttive per le cure sperimentali e per l'esecuzione di esperimenti scientifici che coinvolgono soggetti umani*. Si inizia a pensare di escludere i bambini dagli

studi sperimentali. Queste direttive precedettero il **Terzo Reich**, in cui comunque si perpetrarono, col pretesto dell'esperimento medico, crudeltà inammissibili di cui furono vittime sani e malati, costretti a subire senza che nessuno li avesse informati in merito alle inevitabili conseguenze.

1948, **Codice di Norimberga**. Processo di Norimberga, una serie di processi militari durati dal 1946 al 1947 sulle atrocità commesse durante la WWII nei campi di concentramento, in cui i medici nazisti furono accusati di aver effettuato sperimentazioni in cui l'end-point era la morte. I medici si giustificarono dicendo che i soggetti sottoposti allo studio sarebbero morti comunque (perché ebrei, gay, zingari ecc) e che il loro sacrificio sarebbe risultato in una conoscenza scientifica a beneficio di molti. 15 dei 25 medici sono risultati colpevoli e 7 sono stati giustiziati.

The EXPERIMENTS

- High Altitude Exps
- Freezing Exps
- Malaria Exps
- Lost (Mustard) Gas Exps
- Sulfanilimide Exps
- Bone, Muscle, and Nerve Regeneration and Bone Transplantation Exps
- Sea Water Experiments
- Epidemic Jaundice Exps
- Sterilization Exps
- Spotted Fever Exps
- Experiments with Poison
- Incendiary Bomb Experiments

il mancato rispetto del consenso informato è un fenomeno che si osserva anche in altre dittature, e che talvolta ricorre persino in alcuni paesi democratici. Il processo di Norimberga non soltanto condannò i crimini, ma fece anche nascere in tutto il mondo dichiarazioni concernenti gli esperimenti che riguardano soggetti umani.

Da qui nasce il Codice di Norimberga con l'intento di regolare la sperimentazione sull'uomo:

- il consenso volontario è essenziale;
- gli esperimenti devono portare a risultati utili per il bene della società, irraggiungibili con altri metodi di studio;
- il disegno dello studio deve essere basato su sperimentazione animale e sull'osservazione della malattia e i risultati devono giustificare gli esperimenti;
- evitare di sottoporre a eccessivo e ingiustificato dolore fisico e mentale;
- nessun esperimento deve essere condotto avendo la morte come end-point;
- il grado di rischio non deve mai superare l'impatto del risultato dell'esperimento;
- cure adeguate per prevenire eventi avversi;
- l'esperimento deve essere condotto solo da persone scientificamente qualificate;
- il soggetto ha la possibilità di ritirarsi in qualunque momento;
- il medico deve essere pronto a interrompere l'esperimento se il paziente è a rischio o in pericolo.

Nonostante questo codice, negli anni successivi si verificarono altri casi di mancato consenso informato. Da notare che questo fu sempre fatto su individui "deboli" es. bambini abbandonati.

1963-1966, **Willowbrook State School**. Istituto con bambini con problemi mentali. Si era visto che c'era un'elevata percentuale di infezioni da epatite, lo studio voleva vedere se era meglio, come evoluzione della malattia e sintomatologia, l'epatite che si prende tramite il contagio tra i bambini o quella inoculata direttamente dai medici. Il permesso ad effettuare la sperimentazione è stato chiesto a genitori disperati, a cui la sperimentazione era stata presentata come qualcosa di positivo. Era stato detto che la malattia sarebbe stata causata visto che probabilmente sarebbe stata presa comunque per contagio, ma che la malattia indotta sarebbe stata meglio di quella ottenuta per contagio dato che sarebbe stata monitorata accuratamente in condizioni di ricerca controllate. All'inizio ai bambini vennero iniettati estratti dalle feci di individui infetti, successivamente si effettuarono iniezioni con preparazioni virali più purificate. Gli sperimentatori si sentivano comunque nel giusto perché erano convinti di agire per una buona causa.

Anche gli anziani furono usati per sperimentazioni non etiche.

1963, **Jewish Chronic Disease Hospital**. Negli anziani furono iniettate cellule tumorali per studiare l'evoluzione del tumore e studiare la risposta del sistema immunitario al tumore nel soggetto sano. I pazienti erano anziani e non collaborativi, non fu detto né a loro né ai parenti che quelle iniettate erano cellule tumorali.

Dal 1932 al 1972, **The Tuskegee Syphilis Experiment**. Esperimento iniziato in una cittadina dell'Alabama, Macon County (aveva un tasso particolarmente alto di casi di sifilide). Ai tempi la sifilide incombeva soprattutto tra i più poveri e schiavi dei cotonifici. Il Governo americano aveva deciso di studiare le sifilide e vedere l'evoluzione della malattia negli uomini di colore rispetto ai bianchi (ipotizzando una diversità nella risposta alla malattia). E soprattutto volevano vedere il decorso della malattia su uomini non trattati. La sifilide è una patologia per cui non sempre si muore però può dare complicazioni molto gravi, è trasmissibile per via sessuale, possono nascere bambini affetti. A tutta la popolazione coinvolta nello studio non era stato detto di essere malati e sono stati arruolati 399 pazienti affetti da sifilide, e 201 non affetti. A quelli malati veniva detto di essere affetti non da sifilide ma da "bad blood". Era stato detto che gli avrebbero pagato le spese del funerale, che avrebbero ricevuto le cure gratuite per il bad blood e che sarebbero stati seguiti sempre, senza mai essere abbandonati. I contadini andavano a farsi visitare ma i medici dicevano che andava tutto bene e somministravano finte terapie e facevano finta di medicare i danni cutanei causati dalla sifilide e lo scopo dei medici non era curare ma osservare il progresso della sifilide non trattata. Lo studio che doveva durare sei mesi procedette per 40 anni col favore del governo. I pazienti non trattati a volte non manifestavano gravi effetti della malattia o potevano migliorare spontaneamente, altre volte invece avevano necessità di cure (rash cutanei, escrescenze, deformità del fegato, danno cardiaco, paralisi, problemi mentali, morte sono tutte possibili evoluzioni della malattia). Nel 1947 venne messa in commercio la Penicillina, che si era vista essere un antibiotico perfetto per curare la sifilide ma non fu mai somministrata ai soggetti di questo studio. Lo studio proseguì senza somministrazione di penicillina e ciò a cui volevano arrivare era l'autopsia e con l'autopsia potevano vedere bene le eventuali differenze di manifestazione della patologia. Nel 1964 era stata modificata la dichiarazione di Helsinki in cui era specificato l'obbligo del consenso informato nella sperimentazione sull'uomo e fu ignorata completamente. Quando il caso fu esposto nel 1972, 28 uomini erano morti per sifilide, 100 per complicazioni connesse alla sifilide, almeno 40 mogli erano state infettate e 19 bambini avevano contratto la malattia alla nascita. La storia fu raccontata in un articolo di Jean Heller, la cui fonte fu Peter Buxtun, medico che partecipò all'esperimento. Molti iniziarono ad associare questo esperimento a quelli eseguiti dai nazisti durante la WWII. I medici continuarono a dichiarare che i soggetti fossero volontari e che fossero sempre felici di essere visitati dai medici. Il governo dovette chiudere lo studio e fornire per la prima volta cure efficaci ai soggetti affetti da sifilide. Una giuria che esaminò il caso disse che gli uomini si erano sottoposti volontariamente allo studio ma che non ci sono prove che i ricercatori li avessero correttamente informati sullo studio e sui suoi veri obiettivi. La giuria evidenziò anche la mancanza della possibilità di abbandonare lo studio, anche quando un farmaco efficace come la Penicillina divenne largamente diffuso. La giuria dichiarò non etico lo studio e

scarsi i risultati ottenuti lo chiuse. Questo studio rese evidente la necessità di rivedere le regole sulla ricerca medica, incluso il consenso informato scritto e la formazione di una commissione di vigilanza per controllare la sperimentazione su soggetti umani. Questo esperimento divenne anche metafora della sfiducia nella ricerca scientifica, del rischio di intromissione del governo nelle cure mediche e dello sfruttamento di pazienti in condizioni precarie. Nel 1973 venne iniziata una causa con richiesta di risarcimento che risultò solamente in circa 37.000\$ per sopravvissuto. Come parte dell'accordo il governo accettò di fornire spese mediche gratuite a vita e di coprire le spese funerarie di tutti i partecipanti allo studio ancora in vita. Per garantire questi servizi venne fondato il Tukegee Health Benefit Program (THBP). Nel 1975 anche le mogli, le vedove e i figli vennero aggiunti al programma. Fu solo nel 1997 che il governo americano riconobbe le proprie colpe e il presidente Bill Clinton fece le sue scuse ufficiali. L'ultimo partecipante allo studio morì nel 2004. L'ultima vedova a ricevere il supporto economico morì nel 2009. Nel 2009 ancora 15 figli di partecipanti ricevevano cure mediche.

Un tema importante che emerge da tutto questo è lo sfruttamento di popoli o gruppi sociali meno agiati e il problema dell'eticità della sperimentazione da parte di ditte farmaceutiche nei paesi in via di sviluppo (spesso trattati durante la sperimentazione ma che poi non ricevono la terapia alla fine della sperimentazione).

1964, prima dichiarazione di **Dichiarazione di Helsinki** i principi etici per la ricerca medica che coinvolge soggetti umani. Dal 1964 al 2000 ha subito molte modifiche. In America la dichiarazione non è stata accettata la sperimentazione si basa su altri diritti. Nonostante le varie evoluzioni che ha subito, il principio su cui si basa resta sempre il consenso informato.

Introduzione:

L'Associazione Medica Mondiale ha elaborato la Dichiarazione di Helsinki come dichiarazione di principi etici che forniscano una guida per i medici e per gli altri partecipanti ad una ricerca medica che coinvolge soggetti umani. La ricerca medica che coinvolge soggetti umani include la ricerca su materiale umano identificabile o su altri dati identificabili.

E' dovere del medico promuovere e salvaguardare la salute delle persone. Le sue conoscenze e la sua coscienza sono finalizzate al compimento di questo dovere.

La Dichiarazione di Ginevra dell'Associazione Medica Mondiale impegna il medico con le parole "La salute del mio paziente sarà la mia preoccupazione principale", e il Codice Internazionale di Etica Medica dichiara che "Un medico dovrà agire solo nell'interesse del paziente quando fornisca una cura medica che possa avere l'effetto di indebolire lo stato fisico e mentale del paziente".

Il progresso medico è fondato sulla ricerca la quale a sua volta si deve basare qualche misura su una sperimentazione che coinvolga soggetti umani.

Nella ricerca su soggetti umani, le considerazioni correlate con il benessere del soggetto umano devono avere la precedenza sugli interessi della scienza e della società.

Lo scopo primario della ricerca medica che coinvolga soggetti umani è quello migliorare le procedure preventive, diagnostiche e terapeutiche e di comprendere l'eziologia e la patogenesi della malattia. Anche i più comprovati metodi preventivi, diagnostici e terapeutici devono continuamente essere messi in discussione mediante la ricerca sulla loro efficacia, efficienza, accessibilità e qualità.

Nella pratica medica corrente e nella ricerca medica, la maggior parte delle procedure preventive, diagnostiche e terapeutiche implicano rischi ed aggravii.

La ricerca medica è sottoposta agli standard etici che promuovono il rispetto per tutti gli esseri umani e proteggono la loro salute e i loro diritti. Alcuni soggetti ricerca sono vulnerabili e richiedono una speciale protezione. Devono essere riconosciuti le particolari necessità di coloro che sono economicamente medicalmente svantaggiati. Una speciale attenzione è pure richiesta per coloro che non possono dare o che rifiutano il consenso personale, per coloro che possono essere esposti a dare il consenso sotto costrizione, per coloro che non beneficeranno personalmente dalla ricerca e per coloro per i quali la ricerca è associata alla cura.

I ricercatori devono essere al corrente dei requisiti etici, giuridici e regolatori della ricerca sui soggetti umani, sia i requisiti nazionali sia quelli internazionali, ove applicabili. Nessun requisito nazionale di natura etica, giuridica o regolatoria deve poter ridurre o eliminare alcuna delle protezioni per i soggetti umani esposte in questa Dichiarazione.

Principi basilari:

Nella ricerca medica è dovere del medico proteggere la vita, la salute, la riservatezza dignità del soggetto umano.

La ricerca medica che coinvolge soggetti umani deve essere conforme ai principi scientifici universalmente accettati e deve essere basata su una approfondita conoscenza della letteratura scientifica, di altre rilevanti fonti di informazione, e su un'adeguata sperimentazione in laboratorio e, ove appropriato, sull'animale.

Un'appropriata cautela deve essere posta nella conduzione di ricerche che possano incidere sull'ambiente, e deve essere rispettato il benessere degli animali utilizzati per la ricerca.

Il disegno e l'esecuzione di ogni procedura sperimentale che coinvolga soggetti umani devono essere chiaramente descritti in un protocollo di sperimentazione. Tale protocollo deve essere sottoposto ad esame, commenti, orientamenti e, dove previsto, all'approvazione da parte di comitato etico di revisione appositamente istituito, che deve essere indipendente ricercatore, dallo sponsor e da qualsiasi altro tipo di indebita influenza. Questo comitato indipendente deve essere conforme alle leggi ed ai regolamenti della nazione in cui sperimentazione è condotta. Il comitato ha titolo per monitorare i trial in corso. Il ricercatore l'obbligo di fornire le informazioni di monitoraggio al comitato, specialmente quelle relative eventi avversi seri. Il ricercatore deve anche sottoporre al comitato, per la revisione, informazioni relative a finanziamento, sponsor, appartenenze a istituzione, altri potenziali conflitti interesse e incentivi per i soggetti di sperimentazione.

Il protocollo di ricerca deve sempre contenere una esposizione delle considerazioni etiche implicate e deve recare l'indicazione di conformità con i principi enunciati nella presente Dichiarazione.

La ricerca biomedica che coinvolge soggetti umani deve essere condotta solo da persone scientificamente qualificate e sotto la supervisione di un medico competente sul piano clinico. Responsabilità nei confronti del soggetto umano deve sempre ricadere sul personale medico qualificato e mai sul soggetto della ricerca, anche se questi ha dato il proprio consenso.

Ogni progetto di ricerca medica che coinvolga soggetti umani deve essere preceduto un'attenta valutazione dei rischi e degli aggravi prevedibili in rapporto ai benefici attesi per soggetto stesso o per altri. Cio non preclude la partecipazione di volontari sani ad una ricerca medica. Il disegno di tutti gli studi deve essere pubblicamente disponibile.

I medici devono astenersi dall'intraprendere progetti di ricerca che coinvolgano soggetti umani meno che non siano sicuri che i rischi implicati siano stati adeguatamente valutati e possano essere controllati in modo soddisfacente. I medici devono interrompere ogni ricerca se i rischi presentano superiori ai potenziali benefici o se si è raggiunta già una prova definitiva di risultati positivi e benefici.

La ricerca medica che coinvolga soggetti umani deve essere condotta solo se l'importanza dell'obiettivo prevalga sui rischi e gli aggravi connessi per il soggetto. Ciò è particolarmente importante quando i soggetti umani siano volontari sani.

La ricerca medica è giustificata solo se vi è una ragionevole probabilità che le popolazioni cui la ricerca è condotta possano beneficiare dei risultati della ricerca.

I soggetti devono essere volontari e partecipare informati al progetto di ricerca.

Il diritto dei soggetti di sperimentazione alla salvaguardia della loro integrità deve essere sempre rispettato. Deve essere adottata ogni precauzione per rispettare la privacy del soggetto, riservatezza sulle informazioni relative al paziente e per minimizzare l'impatto dello studio sulla integrità fisica e mentale del soggetto e sulla sua personalità.

In ogni ricerca su esseri umani ciascun potenziale soggetto deve essere adeguatamente informato degli scopi, dei metodi, delle fonti di finanziamento, di ogni possibile conflitto di interessi, della appartenenza istituzionale del ricercatore, dei benefici previsti e dei rischi potenziali connessi allo studio, nonché dei fastidi che esso potrebbe comportare. Il soggetto deve essere informato del diritto di astenersi dal partecipare allo studio o della possibilità di ritirare il consenso alla partecipazione in qualsiasi momento senza ritorsioni. Solo dopo essersi assicurato che il soggetto abbia compreso le informazioni, il medico deve ottenere dal soggetto il consenso informato, liberamente espresso, preferibilmente in forma scritta. Se il consenso non può essere ottenuto per iscritto, deve essere formalmente documentato e testimoniato un consenso non scritto.

Nell'ottenere il consenso informato al progetto di ricerca, il medico deve essere particolarmente attento quando il soggetto si trovi in una condizione di dipendenza dai suoi confronti o possa sentirsi costretto a dare il consenso o caso il consenso informato

deve essere ottenuto da un altro medico che conosca bene la ricerca ma non sia coinvolto essa e che sia completamente indipendente nella relazione col soggetto.

Per un soggetto di ricerca che sia legalmente, fisicamente o mentalmente incapace di dare consenso, o per un minore legalmente incapace, il ricercatore deve ottenere il consenso informato dal tutore legale, in accordo con la legislazione specifica. Questi gruppi di soggetti non devono essere inclusi in una ricerca a meno che la ricerca stessa non sia necessaria per promuovere la salute della popolazione rappresentata e tale ricerca non possa essere invece attuata su persone legalmente capaci.

Quando un soggetto giudicato legalmente incapace, come un minore, sia capace di dare assenso alla decisione di partecipare in una ricerca, lo sperimentatore deve ottenere tale assenso aggiunta a quello del tutore legale.

La ricerca su individui dai quali non sia possibile ottenere un consenso, incluso quello rappresentato o anticipato, deve essere attuata solo se la condizione fisica o mentale che impedisce ottenere il consenso è una caratteristica necessaria della popolazione in studio. Le ragioni specifiche per coinvolgere soggetti di ricerca che si trovino in condizioni tali da renderli incapaci di dare un consenso informato devono essere dichiarate nel protocollo di sperimentazione per l'esame l'approvazione da parte del comitato di revisione. Il protocollo deve dichiarare che il consenso rimanere nella ricerca sarà ottenuto non appena possibile da parte dello stesso soggetto o da rappresentante legalmente autorizzato.

Sia gli autori sia gli editori hanno obbligazioni etiche. Nella pubblicazione dei risultati della ricerca gli sperimentatori sono obbligati a salvaguardare l'accuratezza dei risultati. Sia risultati negativi sia quelli positivi devono essere pubblicati o resi in qualche modo pubblicamente disponibili. Le fonti del

finanziamento, l'appartenenza istituzionale ed ogni possibile conflitto di interessi devono essere dichiarati nella pubblicazione. Relazioni sperimentazioni non conformi con i principi fissati in questa Dichiarazione non devono essere accettati per la pubblicazione.

Principi aggiuntivi per la ricerca medica associata alle cure mediche:

- 1) Il medico può associare la ricerca medica con le cure mediche solo con il limite che la ricerca sia giustificata da un potenziale valore preventivo, diagnostico o terapeutico. Quando la ricerca medica è associata con le cure mediche si applicano degli standard addizionali per proteggere i pazienti che sono soggetti di ricerca.
- 2) I benefici, i rischi, gli aggravi e l'efficacia di un nuovo metodo devono essere valutati in confronto con quelli dei migliori metodi preventivi, diagnostici e terapeutici attualmente in uso. Ciò non esclude l'impiego di placebo, o l'assenza di trattamento, negli studi dove non esistono metodi comprovati di prevenzione, diagnosi o terapia.
- 3) A conclusione dello studio, ad ogni paziente entrato nello studio deve essere assicurato l'accesso ai migliori metodi preventivi, diagnostici e terapeutici di comprovata efficacia identificati dallo studio.
- 4) Il medico deve informare pienamente il paziente di quali aspetti della cura sono correlati con la ricerca. Il rifiuto di un paziente a partecipare in uno studio non deve mai interferire con la relazione medico-paziente.
- 5) Nel trattamento di un paziente, laddove non esistano comprovati metodi preventivi, diagnostici e terapeutici o questi siano stati inefficaci, il medico, con il consenso informato del paziente, deve essere libero di usare mezzi preventivi, diagnostici e terapeutici non provati o nuovi, se a giudizio del medico essi offrono speranza di salvare la vita, ristabilire la salute o alleviare la sofferenza. Laddove possibile, tali mezzi dovrebbero essere fatti oggetto di una ricerca disegnata per valutare la loro sicurezza ed efficacia. In tutti i casi, le nuove informazioni devono essere registrate e, dove opportuno, pubblicate. Tutte le altre linee-guida di questa Dichiarazione devono essere seguite.

Ha spiegato fino a slide 44

The Belmont Report: 1979

- Issued April 1979 by the National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research
- Made necessary due to a long history of various questions, concerns, difficulties and problems that arose in medical experimentation and other forms of research efforts involving the enrollment of human subjects
- Distinguished between medical practice (treatment) and research
- Established the responsibility of the investigator to submit research activity for review by an Institutional Review Board (IRB)

The Three Pillars of Belmont

Respect
for Persons



Beneficence



Justice



- **Rispetto per le persone**

- Autonomia dell'individuo e tutela delle persone deboli (partecipazione volontaria, consenso informato, tutela della privacy, diritto a ritirarsi dallo studio)

- **Beneficenza**

- Non procurare danni, prevenire i danni, dare sollievo (i rischi sono giustificati dai possibili benefici, i rischi sono minimizzati)

- **Giustizia**

- Trattare le persone equamente (le persone vulnerabili non sono oggetto della ricerca per convenienza, persone che potrebbero beneficiare del trattamento non sono escluse, i rischi e i benefici della ricerca sono egualmente distribuiti)

BIOETICA

15-10-18

(le parti in corsivo sono le slide)

I comitati di etica

Il movimento dei comitati di etica è iniziato nell'ambito anglosassone ed è legato, soprattutto all'inizio, ad affrontare alcune questioni difficili della pratica clinica. Successivamente è diventato un elemento integrante della normale attività di sperimentazione, tanto che, anche in Italia intorno agli anni 90, abbiamo le prime disposizioni legislative per la creazione di comitati etici, soprattutto legati alla sperimentazione di farmaci. L'idea alla base del comitato etico era riproporre la questione della centralità della persona nell'esercizio della scienza sperimentale. Fondamentalmente il comitato etico esiste per tutelare una persona in una situazione fragile e di dipendenza, che ha bisogno di essere curata e che intende accedere a cure innovative. Ma, prima ancora della possibilità dello sviluppo di cure innovative, diventa importante tutelare la sua persona, non esporla a rischi eccessivi e tutelare la libertà di adesione a una sperimentazione. C'è anche un livello etico, cioè ritrovare alcuni valori comuni all'operare sperimentale, una sorta di condivisione di alcuni valori che sono legati alla pratica della scienza sperimentale. Si vede quindi una seconda polarità: la prima polarità era quella del paziente, la seconda polarità diventa quella di educare

ed educarsi nell'attività di ricerca a rispetto di alcuni valori fondamentali. Vedremo quali possono essere questi valori e che questi valori sono già interni, propri della modalità di conduzione della scienza. C'è anche un livello più esterno, che possiamo chiamare sociale-politico che riconosce una tutela degli stessi ricercatori e la possibilità di sviluppare la ricerca a fronte di quelle che possono essere tutta una serie di difficoltà burocratiche, economiche e di politicizzazione della medicina. C'è quindi il fine di tutelare la libertà della ricerca. Il livello invece più noto e più esterno è quello civile-giuridico: la tutela degli ammalati e dei loro diritti.

- *Livello epistemologico: riproporre la questione della centralità della persona nell'esercizio della scienza sperimentale;*
- *Livello etico: ritrovare una piattaforma di valori comuni sottesi all'operare sperimentale;*
- *Livello socio-politico: la difesa dell'autonomia dell'agire deontologico del medico-ricercatore di fronte al rischio della burocratizzazione, economicizzazione o politicizzazione della medicina;*
- *Livello civile-giuridico: la tutela degli ammalati e dei loro diritti.*

Il movimento dei comitati etici si sviluppa negli anni 90 del XX secolo. Questo documento conosciuto come **Good Clinical Practice** (1991) è un po' come la Magna Carta del movimento e dello sviluppo e implementazione dei comitati etici. In questo testo abbiamo la prima descrizione di che cosa sia un comitato etico. Una descrizione che, di fatto, è rimasta abbastanza simile anche nei successivi aggiornamenti e da cui verrà delineata l'organizzazione del comitato etico stesso. Il Good Clinical Practice descrive il comitato di etica come una «*struttura indipendente (ha una funzione di terzietà), costituita da medici e non (presenza di un team di lavoro di tipo interdisciplinare), il cui compito è di verificare che vengano salvaguardati la sicurezza, l'integrità e i diritti umani dei soggetti partecipanti a uno studio (l'attenzione è rivolta soprattutto ai soggetti a cui si propongono le sperimentazioni → tutela dei pazienti), fornendo in questo modo una pubblica garanzia (il parere del comitato etico è vincolante sulla possibilità di far partire la sperimentazione ed è una struttura della società che garantisce che la sperimentazione sia stata analizzata e che sia risultata non solo brillante dal punto di vista scientifico, ma anche attenta nei confronti di tutte le persone coinvolte; l'atto del comitato etico è dunque un atto ufficiale e pubblico)*». Questa definizione del 91 viene tuttora richiamata e non è ancora del tutto usurata, però questo tipo di definizione fotografa una sorta di situazione fluida perché da una parte fissa un compito specifico (comitati etici per la sperimentazione), dall'altra parte lascia aperta la possibilità di interpretare il lavoro del comitato etico anche con una mission più ampia della sperimentazione, recuperando quelli che sono stati gli inizi del movimento dei comitati etici (accanto alla sperimentazione anche accompagnare il processo decisionale quando diventa difficile nell'ambito clinico es. se iniziare determinate cure, quando sospendere determinate cure → come applicare le disposizioni anticipate di trattamento dei pazienti). Quindi è una sorta d'impegno allargato nonostante il documento del 91 si focalizzi sulla sperimentazione.

Questa definizione fotografa una situazione fluida perché, da una parte, sanziona la necessaria costituzione legale di un comitato etico di questo tipo, ma lascia aperta una funzionalità più ampia per altri organismi di "discussione etica" in ragione della vastità delle problematiche etiche connesse con il mondo della pratica clinica e che in questo particolare frangente rischia di essere dimenticata concentrando gli sforzi sulla semplice ottemperanza al dettato legislativo.

Infatti, per quello che riguarda l'Italia, la **Federazione Nazionale dei Comitati Etici** (FNaCE) accanto alla questione sperimentazione clinica introduce altri elementi del lavoro del comitato etico: «*fornire pareri e creare occasioni formative sugli aspetti etici della prassi e della ricerca nelle scienze biomediche*» (Borgia, 2008, p. 137). Qua viene a essere introdotto quest'altro possibile ruolo del comitato etico, quello di essere il

centro propulsivo di una formazione etica di coloro che lavorano nelle strutture sanitarie e negli ospedali, quello quindi di essere un ente promotore di cultura etica e bioetica. Si delineano quindi i tre tasselli fondamentali del comitato etico:

- i pareri sulle sperimentazioni;
- l'attenzione a fornire criteri di valutazione per la pratica clinica;
- il compito formativo.

In Italia la recezione delle Good Clinical Practice si è avuta con il decreto legislativo **Comitato etico**

Definizione D.L. 24/06/2003 n. 211. Testo molto ampio che reca nel titolo l'idea di aver recepito quelle indicazioni europee del 91.

Un organismo indipendente, composto da personale sanitario e non, che ha la responsabilità di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti in sperimentazione e di fornire pubblica garanzia di tale tutela, esprimendo, ad esempio, un parere sul protocollo di sperimentazione (deve essere razionale e supportato da una buona ipotesi e sviluppato in modo che si possa infine affermare o negare l'ipotesi di partenza → giudizio tipicamente scientifico), sull'idoneità degli sperimentatori (va al di là del curriculum scientifico → es. allo sperimentatore è richiesto di alternare il tempo in cui è sperimentatore al tempo in cui cura con procedure standard i pazienti → ha a che fare con il contesto in cui lo sperimentatore lavora), sulla adeguatezza delle strutture e sui metodi e documenti che verranno impiegati per informare i soggetti e per ottenerne il consenso informato (la documentazione deve essere precisa, accurata, trasparente → quello che è corretto dal punto di vista scientifico, che rispetta idoneità del ricercatore e adeguatezza delle strutture, si traduce in una pratica che coinvolge un'altra persona e uno dei principi fondamentali della bioetica contemporanea è il principio di autonomia → la persona deve avere gli elementi per poter decidere autonomamente e non essere indotto a partecipare ad una sperimentazione).

Ritroviamo tutti gli elementi della definizione del 91 (nelle prime due righe e mezzo). La novità è che ci fa capire qualche cosa di come può lavorare un comitato etico (dalla terza riga). Questa legge è poi stata rinnovata ma gli elementi fondamentali si ritrovano. *Il DM del 12 maggio 2006 Requisiti minimi per l'istituzione [...] dei comitati etici... attribuisce al CE anche la possibilità di «svolgere una funzione consultiva, in relazione a questioni etiche connesse con le attività scientifiche e assistenziali, allo scopo di proteggere e promuovere i valori della persona umana. Il CE, inoltre, può proporre iniziative di formazione di operatori sanitari relativamente a temi in materia bioetica» (art. 1, comma 3).* Si notano questioni etiche connesse non solo ad attività scientifiche ma anche assistenziali → non solo sperimentazione farmacologica, di dispositivi, ma anche l'implementazione e la crescita attraverso un metodo sperimentale delle pratiche assistenziali → compito formativo.

Finalità principali perseguite dai comitati etici. Oltre alla finalità formativa, due sono le linee principali che caratterizzano l'attività dei comitati etici:

- Attenzione alla ricerca scientifica allo scopo di garantire regole di competenza nella sperimentazione e la tutela dei cittadini. In questa prospettiva i C.E. sono interlocutori dell'ente promotore della ricerca e dei ricercatori stessi.
- Attenzione ai problemi assistenziali, allo scopo di garantire l'umanizzazione dell'assistenza e la tutela della dignità e della salute dei cittadini. In quest'ambito i C.E. sono interlocutori degli operatori e dei cittadini.

Normalmente il comitato etico lavora con funzione operativa, accanto a questa funzione regolamentata dalla legge il comitato etico può aprirsi anche (non è necessario) a una funzione consultiva (sulla pratica

clinica ☐ che non sostituisce il responsabile terapeutico ☐ parere consultivo) e una funzione formativa ☐ partendo dalla mission primaria si aprono anche questi altri due aspetti.

In sintesi...

- *Funzione consultiva: sulle questioni (dilemmi) etici formulando un “parere” che tuttavia non sostituisce legalmente o scientificamente quello del responsabile del percorso terapeutico;*
- *Funzione operativa: sui protocolli di ricerca fornendo pubblica garanzia della tutela dei presupposti etici e dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti in sperimentazione;*
- *Funzione formativa e educativa: in vista dell’accrescimento della sensibilità etica all’interno del proprio istituto (azienda), ma anche in chiave socio-culturale.*

Quali possono essere i rischi e le trappole di un comitato etico? Una burocratizzazione del lavoro dei comitati ☐ si entra in una sorta di routine. Che venga concepito come un ostacolo imposto dalla legislazione. Che avvenga deresponsabilizzazione degli operatori sanitari visto che c’è stata approvazione da parte del comitato etico. Che, essendo i comitati etici composti per 4/5 da medici e farmacologi, un’attenzione prevalente venga data al profilo scientifico della ricerca mentre le decisioni dei comitati etici sono di tipo etico e non scientifico; quando si passa da una valutazione scientifica ad una etica? Quando entra ad un livello molto forte una relazione fra soggetti umani ☐ entrare dentro una dinamica di relazione, che è poi il momento applicativo della ricerca, ti porta ad un altro tipo di livello, ti porta a formulare altre domande che non sono solo quelle della correttezza scientifica ☐ non quello che io posso fare ma quello che io devo fare. Es: devo sperimentare un vaccino eptavalente per un bambino ed è una sperimentazione con un suo indice di gravosità per il piccolo e anche di impegno per la famiglia (i genitori o i responsabili devono essere attenti a valutare i sintomi, a compilare dei registri). Sotto un profilo scientifico è chiaro che questo tipo di ricerca ha un supporto di evidenze e plausibilità importante. Quando il parere diventa etico? Quando si entra dentro la dimensione della relazione tra soggetti ☐ non tutte le famiglie saranno in grado di avere quella capacità di monitorare il bambino a cui si propone il nuovo vaccino ☐ non devo, in maniera indiscriminata, proporre quella sperimentazione perché devo arrivare presto ai numeri necessari perché sia significativa sotto il profilo statistico ☐ devo prestare attenzione anche a chi la propongo. Questo concetto si può trasferire anche ad alcuni tipi di sperimentazioni che sono necessarie e che coinvolgono pazienti in una fase molto avanzata di malattia (quasi tutte le sperimentazioni oncologiche).

Comitati etici al di là degli ideali:

- *Il rischio di una burocratizzazione del lavoro dei comitati, o anche la possibilità di diventare fautori di deresponsabilizzazione nei singoli operatori sanitari, con il conseguente indebolimento del rapporto fiduciario medico-paziente, va parimenti evidenziato.*
- *Le decisioni e le raccomandazioni offerte dal comitato sono di ordine etico e non solamente di tipo scientifico o giuridico, cioè cercano di considerare lo spettro problematico alla luce dell’affermazione e del rispetto della dignità dell’uomo soggetto di intervento o di sperimentazione e della qualità etica dello sperimentatore.*

È chiaro che da un punto di vista scientifico tutto può essere perfettamente plausibile, anzi anche brillante, dall’altra parte però so che di fronte a me non ho un numero ma una persona a cui devo far capire la situazione particolare della sua malattia, alla quale posso anche rinunciare di proporre una sperimentazione perché so che può essere molto gravosa per lui ☐ entriamo dentro un tipo di giudizio etico. Si tratta allora da una parte di capire che io posso distinguere il giudizio tecnico-scientifico dal giudizio etico ma il parere del comitato etico ultimativamente è su questo livello. Formulare un parere sul livello etico significa certamente considerare la questione tecnico-scientifica ma integrarla dentro un’altra prospettiva.

«Il tema cruciale della composizione dei comitati rinvia al problema del rapporto fra giudizio tecnico-scientifico (valutazione del contenuto scientifico di una ricerca) e giudizio etico (valutazione delle sue implicazioni morali). In estrema sintesi, si può suggerire che giudizio tecnico-scientifico e giudizio etico sono distinguibili ma non separabili: essi possono essere espressi distintamente, ma il secondo, essendo epistemologicamente più ampio del primo, non può essere formulato in assenza di una valutazione della validità scientifica del protocollo; quest'ultima può però essere effettuata in anticipo sul giudizio etico, poiché può attenersi a criteri interni alla logica scientifica. In altri termini, poiché la ricerca biomedica mira a sapere per fare, essa deve anzitutto rispondere ai requisiti di rigore e oggettività propri della conoscenza scientifica; tuttavia, poiché l'insieme degli atti conoscitivi (formulazione del protocollo, esperimento sull'uomo, raccolta dei dati, ecc.) costituisce un insieme di pratiche di notevole peso morale, il criterio di validità scientifica si colloca all'interno del criterio etico e da esso trae i suoi limiti» (R. Mordacci, 1997).

☐ non tutto quello che posso fare è bene e giusto che io lo faccia perché quando entro dentro una relazione, quando ho di fronte un soggetto, quando ho di fronte qualche cosa che diventa un'azione concreta come proporre una sperimentazione, è chiaro che devo tenere conto della condizione della persona a cui la propongo.

Siamo sempre su comitato etico ideale e reale. Una cosa fondamentale è che, all'interno di un contesto sociale improntato alla democrazie e quindi anche al pluralismo delle prospettive, il comitato etico sia una sorta di microcosmo del pluralismo valoriale che è presente nella più ampia società. Perché la valutazione, quando diventa etica, chiaramente si riferisce anche a visioni morali differenti. Quindi l'elemento del pluralismo è importante, e un processo di costruzione logica, storica, concreta di una decisione non può svilupparsi se non attraverso procedure partecipative e democratiche. Quando siedo in un comitato etico, in ragione del pluralismo, devo avere una profonda stima di tutti i miei colleghi (non è sempre così automatica e la si costruisce attraverso il lavoro comune). È vero che ci potrebbero essere figure meno interpellate (es. lo psicologo, le associazioni di tutela dei malati) ma è importante la stima per il contributo che ciascuno può dare. Alcune valutazioni sono molto semplici, altre diventano molto complicate per le speranze dei malati, le aspettative della società, la possibilità di elevare un centro dotandolo di sperimentazioni significative ☐ ci sono tante attese che devono essere concentrate nelle 50 pagine del protocollo di ricerca.

Un reale pluralismo

La prospettiva pluralistica, riflesso dello stesso pluralismo etico culturale, porterà a pensare la natura etica delle deliberazioni come ispirata dalla prudenza e da un processo comunicativo aperto, nel quale articolare, accanto alle convinzioni fondamentali stabili e condivise, quelle che scaturiscono dall'interpretazione dei principi nella particolare situazione: «un processo di costruzione logica e storica insieme che non può svilupparsi se non attraverso procedure partecipative e democratiche» (C. Viafora, 1999).

L'esercizio dei compiti proposti al comitato di etica dà ragione della sua composizione aperta in vista dell'assicurazione di uno sguardo complessivo sulle questioni affrontate.

Tra le caratteristiche fondamentali, in ordine all'assicurazione di una corretta procedura, si dovrebbero considerare:

- *l'indipendenza dei membri (da pressioni professionali o economiche connesse con l'istituzione all'interno della quale è costituito il comitato etico o degli sponsor);*
- *l'incrocio di competenze diverse (livello di pluralismo in ordine alla competenza);*
- *la pluralità degli orientamenti etici accolti senza preconcetti, da far interagire a livello di corretta argomentazione e in vista dell'articolazione dei singoli pareri (livello di pluralismo delle convinzioni).*

Abbiamo anche un pluralismo di composizione, legato cioè alle competenze diverse. Ci sono due livelli di pluralismo: il pluralismo delle convinzioni e il pluralismo delle competenze. Questi due aspetti garantiscono un dibattito di qualità → vengono estrinsecate delle ragioni per cui preferisco limitare una certa cosa oppure promuoverne un'altra. Questo costringe i membri a passare da quelle che possono essere le convinzioni che ciascuno porta all'esercizio delle ragioni a sostegno di ciò che vogliamo e che riteniamo giusto. In un contesto pluralista queste ragioni devono essere anche consapevoli del loro essere parziali → hanno bisogno di integrarsi con quelle degli altri → pluralismo delle competenze → interdisciplinarietà. L'interdisciplinarietà non è da vedere come una semplice somma di figure con competenze differenti ma un'integrazione vera e propria dei saperi differenti. Ognuno si prepara ad una seduta del comitato etico partendo dalle proprie competenze e formulando una propria idea. Ascoltando le relazioni dei colleghi l'idea che ci si era fatti può risultare ricca di dubbi perché mettono davanti elementi che magari non si era considerati partendo dalla propria prospettiva.

L'interdisciplinarietà

La particolare attività e i criteri di composizione di un CE devono essere visti in funzione di un reale esercizio di riflessione interdisciplinare, capace di assicurare la corretta integrazione e valorizzazione di ciascuno dei componenti e la chiarificazione della dimensione etica delle questioni affrontate.

E. Agazzi definisce l'interdisciplinarietà come "la messa a confronto di ottiche diverse, lo sforzo di mutua integrazione fra queste, la consapevolezza della parzialità di ciascuna e nello stesso tempo della sua indispensabilità nella comprensione di un problema o di una realtà complessa".

Si tratta di sviluppare una metodologia che superi il semplice accostamento di competenze diverse di tipo multidisciplinare, o che risulti dall'ottemperanza a criteri compositivi meramente disposti dal legislatore, per arrivare ad un reale esercizio di interdisciplinarietà che potrà scaturire solo da un serio lavoro di autoformazione dei membri di ciascun comitato etico.

Un buon giudizio tecnico-scientifico è già un giudizio importante, normalmente la metodologia scientifica ha già nella sua conduzione dei valori che la regolano dall'interno. Non è solo un rispetto di regole, è anche un modo di operare. La verità oggettiva, cioè quella che scaturisce dalla ripetibilità (condizioni uguali devono dare risultati uguali), dall'universalità, soggetta alla verifica ma anche al principio di falsificabilità. Per cui io mi approssimo alla verità attraverso dei modelli, quando questo modello cade, è falsificato, è chiaro che dovrò prendere un altro modello da cui il rigore nel disegno della ricerca.

L'etica nella sperimentazione clinica

«La scienza, da un suo punto di vista particolare, scopre il significato delle leggi della natura che, verificate attraverso la sperimentazione generano, vuoi un sistema di norma scientifiche, vuoi un apparato tecnologico che costituisce il prolungamento della natura. La filosofia si assume il compito di produrre quei significati e porre i quesiti che riguardano l'interpretazione del fondamento della totalità, ivi incluso l'interrogativo sul senso dell'uomo stesso» [P. Quattrocchi, Etica scienza complessità, Milano 1984, p. 9]

I valori interni alla pratica scientifica:

- Il fine della ricerca scientifica è il suo ambito di valore interno e ordinatore: la verità oggettiva.
- Universalità, verificabilità e falsificabilità.
- Rigore nel disegno della ricerca.
- Accuratezza nelle osservazioni e obiettività di interpretazione.
- Comunicazione onesta dei risultati e supervisione critica da parte della comunità scientifica.

Obiettività di interpretazione: cambiando alcuni parametri statistici una ricerca che non è buona può sembrare buona → non è corretto, lo faccio per far carriera.

Alla ricerca di un modello etico

Dal “rispetto” alla “responsabilità”.

Rispetto: la persona come fine e mai “solo” come mezzo (I. Kant). La parola tedesca usata da Kant può essere tradotta con “fermati” → guarda meglio la realtà. Altre volte usava una parola tedesca che deriva da “timore” con valore quasi religioso → di fronte hai una persona → timore di non essere attento in modo sufficiente alla realtà della persona che hai di fronte. Il modello etico non può essere basato solo sul rispetto ma anche sull'altra categoria, la responsabilità.

Responsabilità: “rispondere di qualcosa”, cioè farsi carico degli effetti del proprio agire (questo è il livello più semplice di responsabilità, quello che l'etica condivide anche con il diritto → farsi carico delle scelte fatte); *“rispondere a/per qualcuno”, cioè prendere coscienza che attraverso le sue azioni l'operatore sanitario dà una risposta efficace al paziente, non solo attraverso le proprie capacità, e nel rispetto della sua autonomia decisionale, ma anche interpretando adeguatamente il suo bene, mettendosi dal suo punto di vista* (rispondo ad un'attesa del paziente e nel contempo ne rispetto la personalità, l'autonomia decisionale, anche sforzandomi il più possibile di mettermi dal suo punto di vista).

L'etica del comitato etico è fondamentalmente basata su queste due grandi parole, ma queste due grandi parole ci aiutano anche ad entrare dentro altri meccanismi di elaborazione della decisione etica: meccanismo del rapporto “fini-mezzi” (rischio-beneficio): qual è la prospettiva verso cui vado e quali sono gli elementi che mi portano a questa prospettiva. È chiaro che nell'ambito della sperimentazione l'elemento del rapporto fini-mezzi prevede sempre un incremento del rischio: nella terapia standard c'è rischio ma è già stato considerato, nella terapia sperimentale il margine di rischio a cui è esposta la persona è meno determinabile ed è certamente più alto → di questo la persona deve essere consapevole, ma il rischio deve però essere orientato verso fini che sappiano promuovere il benessere umano, del soggetto e delle generazioni future (si deve anche specificare però che la sperimentazione potrebbe non arrecare alcun beneficio → ma c'è comunque un atto di generosità in vista delle generazioni future).

...in vista di un quadro normativo di riferimento

- *Attenzione al rapporto “fini-mezzi”;*
- *Un'etica prudenziale del che sappia assumere in modo consapevole il “rischio” connesso alla sperimentazione, orientandolo verso fini che sappiano promuovere il benessere umano del soggetto e delle generazioni future.*
- *L'attenzione alla ricaduta sociale dell'agire tecnico-scientifico in ambito medico.*

Un'altra maniera di riflettere è provare ad articolare due qualità delle nostre azioni. Quando noi facciamo un'azione che ha margine di rischio, in cui devo fare un calcolo tra fini e mezzi, devo almeno considerare questi due atteggiamenti (virtù). Un buon scienziato, un buon sperimentatore deve avere almeno questi due atteggiamenti: la prudenza (che non è il non fare delle cose ma saper fare la cosa giusta al momento giusto → arte di decidere, non di temporeggiare) e la vigilanza (saper tenere sotto controllo quello che sto facendo).

Atteggiamenti fondamentali

- La **prudenza**: “ha origini dall'umiltà (mai dalla paura) come riconoscimento dei limiti della proprie conoscenze (un buon ricercatore è colui che si consulta con i colleghi) e come rispetto della realtà nella sua complessità, e si traduce in una seria ponderazione delle decisioni (capacità di decidere)”.

- *La **vigilanza**: “è la capacità di tenere costantemente sotto controllo i processi innescati e di verificarne gli effetti” arrestandone il processo qualora emergano, nel tempo, “effetti negativi originariamente insospettiti che minano l’equilibrio del rapporto costi/benefici (il ricercatore vigilante, qualora veda che stanno emergendo delle situazioni in cui è difficile gestire dei rischi, può interrompere perché emergono effetti negativi originariamente insospettiti che minano l’equilibrio del rapporto rischi-benefici → questo è dichiarato nel modulo informativo e dovrebbe essere la normale pratica)” [G. Piana, *Bioetica. Alla ricerca di nuovi modelli*, Milano 2002, pp. 102-103].*

Queste parole diventano una maniera di pensare, una maniera di riflettere, una maniera di ragionare con questi *parametri di valutazione*:

- *Grado di prevedibilità del rischio.*
- *Attenzione alla reversibilità delle scelte* (es. metodo stamina, al di là della validità scientifica non posso sapere come risponderanno delle cellule staminali nel corpo).
- *Attenzione all’equa ripartizione delle conseguenze negative secondo giustizia* (es. c’è da sperimentare un farmaco ematologico, in Italia ci sono i comitati etici, c’è un buon numero di ematologi, c’è la possibilità di accedere a cure sofisticate. E nel Montenegro? Nel Nepal? In tutto il Nepal c’è un numero di ematologi uguale a quelli presenti nella città di Novara. Non è che loro si ammalino meno di malattie del sangue rispetto agli abitanti di Novara. È chiaro allora che in alcuni paesi che possiamo chiamare a medio-basso reddito, poter accedere ad alcune sperimentazioni, per i pazienti è l’unica maniera di essere curati con terapie importanti, o di essere proprio curati. I farmaci che sono sottoposti a sperimentazione sono dati gratuitamente dalle case farmaceutiche, quindi arrivano in Nepal ad esempio a costo zero. Ma spesso, quando la sperimentazione finisce nelle sue varie fasi, quando il farmaco viene introdotto in commercio, il farmaco con andrà più in Nepal ma in Italia, negli Stati Uniti, in Inghilterra, cioè in quelle nazioni che hanno un sistema sanitario che può permettersi di comprare e mettere a disposizione il farmaco. Quindi anche una buona etica della sperimentazione dovrebbe tenere conto dell’equa ripartizione delle conseguenze negative secondo giustizia. Già nella famosa dichiarazione di Helsinki, e in tutti gli altri codici di bioetica, c’è scritto che ci vuole equità nell’accesso di quelli che possono essere i rischi e i benefici derivati da una ricerca → è chiaro che io dovrei poter avere a disposizione quel farmaco una volta che viene immesso in commercio ma qui si aprono altri meccanismi di tipo economico. Da un punto di vista squisitamente etico io ho esposto a un rischio una popolazione e quella popolazione non potrà avere i benefici che deriveranno eventualmente dall’utilizzo di questo farmaco → c’è un principio di ingiustizia).
- *Controllo continuo degli effetti.*
- *Il divario tra diagnosi di patologie, sperimentazione e sviluppo di terapie adeguate.*

Tutto questo è il lavoro back-office → nel disegnare una ricerca cerco di essere molto attento ai criteri della verità oggettiva e quindi alla metodologia, so di misurarmi con i criteri del rispetto e della responsabilità, della valutazione dei fini e dei mezzi, del rispetto dell’autonomia del paziente, della equa ripartizione delle conseguenze negative e positive di quello che metto in atto e tutto questo dopo si traduce nel proporre a qualcuno la sperimentazione. Il mezzo in cui avviene questa proposta è il **consenso informato**. Il problema è questo: che normalmente il consenso informato lo viviamo come una procedura che si somma a quelle che sono altre procedure e che, purtroppo o per fortuna, a partire dagli anni 80 circa, è diventato comune laddove ci sono atti medici di una certa gravosità. C’è il rischio di farlo diventare routine, burocrazia e il rischio di farlo diventare uno strumento che crea, non confidenza, ma diffidenza (perché il medico lo dà per difendersi e il paziente dice “mi fai firmare una carta, allora è proprio buono quello che mi stai proponendo?”

Deve esserci qualche fregatura"). Alla fine, quello che dovrebbe essere l'incontro tra due fiducie (fiducia reciproca), diventa invece uno strumento che sancisce la diffidenza.

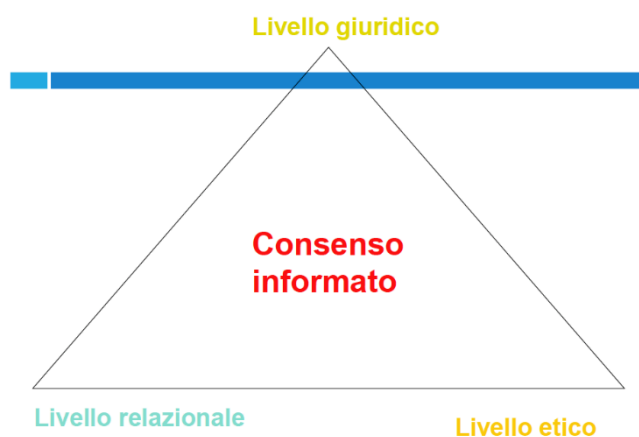
Il consenso informato

Per non far scadere a pura routine questa prassi è importante collocarla nel più vasto capitolo della promozione della qualità relazionale sottesa ad ogni atto medico, anche quello della sperimentazione.

Il rischio è infatti di ridurre il consenso informato ad una semplice operazione burocratica e di tutela da parte dell'operatore sanitario o dell'azienda, dimenticando ciò vi sta alla base: il processo dialogico sanitario-paziente, la qualità dell'informazione misurata sulla capacità di comprensione del paziente e sulla percezione del peso che questa informazione può avere nella sua più globale condizione psichico-spirituale.

Il processo dialogico non è solamente la trasmissione verticale d'informazioni, ma dovrebbe introdurre anche una dimensione orizzontale del feed-back. Questo diventa fondamentale anche nella pratica normale e non solo nella sperimentazione.

Percezione del peso che questa informazione può avere nella sua più globale condizione psichico-spirituale= nocciolo etico del consenso informato.



Il paradosso del consenso informato è che noi conosciamo il livello giuridico. Questo è solo il livello più immediato, in realtà la base del consenso informato è di tipo relazionale e etico. Non nasce per essere una tutela giuridica, o del medico o del paziente, ma nasce per sancire l'importanza di un percorso che mette in relazione due soggetti in base ad alcuni valori di livello etico (rispetto, responsabilità ecc). Se ci fosse una buona comunicazione e una fiducia reciproca non sarebbe neanche necessario firmare un consenso informato. È chiaro che abbiamo bisogno di un meccanismo di documentazione oggettiva ma la base fondamentale è costituita dal livello relazionale e etico. Quando il consenso informato si traduce in un documento di più di 50 pagine aumenta la trasmissione verticale dell'informazione → eccesso di informazione che potrebbe nascondere un difetto di comunicazione, di interazione effettiva tra le persone. A volte un eccesso di confidenzialità tace delle informazioni importanti. Un consenso in cui viene precisato tutto ha un certo margine di diffidenza. Il livello relazionale e etico si basa quindi anche sul livello di qualità della comunicazione.

I pilastri del consenso informato si rifanno ai principi del Good Clinical Practice:

- "La qualità della comunicazione e dell'informazione" (eccesso di informazioni, eccesso di confidenzialità → vedi sopra);
- "La comprensione dell'informazione" (per un minorenne legalmente firma chi ha la responsabilità genitoriale, però è interessante che da un po' di anni ci sia anche un modulo di informazione per il minore in cui, con una certa attenzione alla comunicazione, si chiede anche a lui un'esplicita

adesione; esistono anche piccoli moduli informativi per i pazienti della scuola primaria che spiegano che cosa sta avvenendo, nonostante dal punto di vista legale questo non abbia alcun valore);

- *“La libertà decisionale del paziente”* (qui si aprono valanghe di problemi perché secondo alcuni non si è mai perfettamente in grado di decidere mentre secondo altri sei sempre perfettamente in grado di decidere ☐ ci sono pareri molto contrastanti sul valore dell'autonomia, se sia un valore assoluto che uno porta con sé o che invece impara a realizzare quando è all'interno di una relazione e ha sufficiente conoscenza degli elementi. Il problema è che a volte uno ha perso coscienza e non può esprimere la propria volontà di aderire o no alla sperimentazione ☐ ricorda: non solo “rispondere a qualcuno” ma anche “rispondere per qualcuno” ☐ è possibile sperimentare ma dentro ad alcune condizioni in cui sia recuperabile la volontà del paziente, in cui la sperimentazione non sia gravosa, in cui prevalga decisamente la tutela della sua persona rispetto all'interesse della scienza ☐ il medico ha funzione di garanzia perché, essendo maggiorenne, saresti tu a dover firmare e non tua moglie o tuo figlio. Il problema si pone anche in ambito psichiatrico o con l'anziano che ha una patologia di demenza ecc. qui sta venendo in soccorso la legge sulle disposizioni anticipate di trattamento, perché è stato per la prima volta, sull'ambito delle decisioni mediche, evidenziato il valore della figura del fiduciario ☐ una persona che in qualche modo è interprete della volontà del paziente e diventa l'interlocutore con l'equipe medica in riferimento alle possibili decisioni);
- *“La capacità decisionale del paziente”*
- *[Good Clinical Practice, 1996; Linee guida per l'istituzione e il funzionamento dei comitati etici: D.M. 18/03/1998, Comitato Nazionale di Bioetica].*

Il consenso informato:

- *Come strumento di corresponsabilità tra medico-sperimentatore e paziente.*
- *Come strumento a valenza etica cioè motivato dal rispetto proprio dello sperimentatore per la persona soggetto di sperimentazione.*
- *Come strumento non procedurale, ma integrato nel processo di proposta, inclusione e sviluppo della sperimentazione* (GCP: “process”, ma nella versione italiana “procedura”). (elemento importante perché uno studio clinico a volte è confezionato ad esempio dalla nostra università, arriva al nostro comitato etico, ma è interesse dell'università estenderlo ad altri centri ☐ fare una sperimentazione multicentrica. La prima volta che una sperimentazione viene sottoposta ad un comitato etico, il comitato etico fa una valutazione particolarmente rigorosa perché gli viene chiesto di dare un parere unico. Questo parere unico, se positivo, accredita la sperimentazione, se negativo, la sperimentazione deve essere ripensata e riproposta. L'emissione del parere unico comporta la valutazione integrale del protocollo di ricerca e quindi la sua stesura anche delle modifiche che possono essere richieste in vista poi della sua approvazione. Questo è il caso più semplice. Dall'ospedale X in cui è stata pensata la sperimentazione, questa viene trasferita all'ospedale Y. Il comitato etico legato all'ospedale Y recepisce la documentazione e valuta anche lui integralmente il protocollo. Però qual è il margine di operatività del comitato etico di Y, che è un centro collaboratore, rispetto a quello X, che invece è legato al centro che ha promosso la ricerca? È più ridotto, perché il comitato etico Y come centro collaboratore potrà o accettare o non accettare la sperimentazione ma non modificarne il disegno pur chiedendo eventuali chiarimenti e confronti. Il centro collaboratore può non solo dire sì o no ma ha un limitato margine di operatività: può operare sulla modifica del consenso informato. Questo in vista dell'opera di tutela dei pazienti, ad esempio se riscontra un difetto informativo ☐ si introducono degli emendamenti, delle modifiche. Se il centro Y riscontra errori molto gravi potrà suggerire al centro coordinatore degli emendamenti della sperimentazione);

- Come strumento flessibile a integrazioni ed emendamenti del Comitato Etico locale in caso di studi multicentrici.

L'enfasi sul livello giuridico

☞ «Il consenso sta subendo un pericoloso processo di giuridicizzazione riducendosi a una firma da mettere in calce a un modulo più o meno ben compilato. Tutto questo viene visto dal medico come un pesante e pressoché inutile carico burocratico che nulla aggiunge al suo rapporto con il paziente, ma, semmai, introduce un elemento di possibile sfiducia o di una qualche limitazione della sua libertà decisionale» (S. Leone).

Una possibile conseguenza paradossale legata alla prassi della ricezione del consenso informato: da strumento che sancisce una fiducia costruitasi attraverso la relazione e, che, in modo consapevole prende atto dei limiti, dei rischi e dei benefici connessi ad ogni atto medico, a elemento che sancisce un atteggiamento di reciproca diffidenza tra il medico e il suo paziente e ipoteca la qualità della prestazione sanitaria.

Una differente impostazione

- *L'attenzione propriamente etica al tema del consenso informato si caratterizza per significare la prassi medico-sanitaria alla luce di una corretta assunzione dei paradigmi di rispetto e responsabilità, non ristretti alla pura imputabilità giuridica delle proprie azioni, ma per quanto di originario nella relazione umana tali categorie rivestono.*
- *Lo strumento del consenso assume la funzione di "oggetto simbolico" che richiama la qualità relazionale propria dell'atto medico nella sua forma di "alleanza terapeutica" contratta tra soggetti umani e il cui senso è da entrambi condiviso e perseguito.*
- *A questo proposito che la relazione non deve essere data per scontata, ma può e deve essere costruita e ricercata dentro la quotidiana prassi clinica.*
- *Tale relazionalità acquista un peso maggiore quando dalla prospettiva terapeutica standard si passa all'offerta di una procedura sperimentale.*
- *La dimensione giuridica, entro cui si tende a codificare la validità e la tipicità dell'espressione del consenso, non esaurisce in sé la potenzialità etica e comunicativa connessa al consenso informato, ma sta a richiamare, nella sua peculiare ricerca di procedure corrette, un elemento proprio della normatività.*
- *«Non bisogna mai dimenticare che l'istituto del consenso è etico ancor prima che giuridico e se assume una dimensione legale questo avviene solo in virtù di una sua coerenza etica e non viceversa» (S. Leone).*
- *"Consenso": sancisce l'avvenuta adesione del paziente alla terapia prospettata e della comprensione da parte del medico della volontà di chi si affida alla sua competenza. La firma di un modulo, così, sottintende il reciproco ritrovarsi dei due soggetti in un significato comune per l'atto che viene a compiersi.*
- *Questo "senso comune", tuttavia, media due interessi che non sono sovrapponibili: la necessità del medico di sperimentare e quello del paziente di possibili benefici diretti alla sua persona.*
- *Una corretta interpretazione del consenso informato, così, domanda di essere compresa come atto non unidirezionale che indirizza il flusso di informazione da un soggetto che conosce ad un altro pensato unicamente come destinatario. Nell'atto comunicativo si attua un accrescimento di comprensione da parte di entrambi i soggetti, il paziente e il suo curante.*

- *Nel processo del consenso informato il medico non semplicemente dà informazioni – funzionali al raggiungimento del suo scopo operativo –, ma riconosce che il destinatario del suo atto non è un generico soggetto umano, bensì quella persona a cui propone l'adesione ad un atto clinico.*

(tutta questa parte non l'ha letta ma riprende concetti già visti).

Il consenso difficile o problematico

- *Una particolare attenzione merita la questione del consenso “difficile” o “problematico”. Tale si prospetta in alcune situazioni, accuratamente contemplate dalla legislazione, come nel caso dei minori, o di pazienti momentaneamente non competenti, o la cui libera adesione può essere viziata da patologie connesse all'equilibrio psichico (la legge dice che si deve arrivare a un valido consenso).*
- *La riflessione etica in questo caso suggerisce una maggiore attenzione alla responsabilità propria del curante nell'agire con prudenza e nella migliore interpretazione possibile del bene da assicurare al proprio paziente attraverso la procedura messa in atto (vado sempre alla ricerca dell'interpretazione dell'adesione del paziente. Es: se il paziente riacquista coscienza è chiaro che sarà chiamato a firmare il consenso ☐ accetta che i dati generati prima che riacquistasse coscienza siano inseriti nella ricerca o rifiuta e i dati vengono buttati).*
- *L'etica assicura un supplemento di riflessione affinché la produzione legislativa possa tener conto in modo più articolato delle figure di “rappresentanza” proponibili in merito al consenso alla terapia, senza dover ricondurre tali figure “rappresentative” unicamente a quella attualmente presente nella normativa italiana di “rappresentante legalmente riconosciuto” (la legge riconosce solo il rappresentante legalmente riconosciuto).*
- *Lo “spirito” della legge, non è solo di delimitare l'imputabilità giuridica per le azioni medico-sanitarie, bensì di far acquisire agli operatori sanitari, attraverso la scrupolosa attenzione alla “lettera” della legge, un'attitudine consolidata (virtù) al rispetto dei valori etici connessi alla loro pratica.*
- *A tal proposito, cogliendo l'intuizione di fondo elaborata per il consenso alla sperimentazione in queste situazioni, il medico si rende garante dell'essenzialità dell'intervento proposto (e dell'indispensabilità di arruolare particolari tipi di pazienti), compiuto nella massima tutela possibile della persona ammalata, e con una attenta valutazione dei risultati prevedibili.*

Il ruolo del comitato etico

- *L'esame della sperimentazione all'interno di un comitato etico locale deve essere particolarmente attenta alla correttezza procedurale-scientifica.*
- *Attenzione al profilo oggettivo della sperimentazione.*
- *Attenzione alla qualità etica dei soggetti sperimentatori (conoscenza scientifica ed operativa; competenza comunicativa e rispetto dei soggetti coinvolti; equilibrio tra attività clinica ordinaria e numero delle sperimentazioni)(questi sono alcuni indicatori di qualità del soggetto sperimentatore).*
- *Verifica della libertà dello sperimentatore nel proporre una sperimentazione nel proprio centro, tenendo conto della sua duplice funzione di scienziato e medico terapeuta (questo vale sia per il centro unico sia quando la sperimentazione è multi-centro).*
- *Verifica nel caso di sperimentazione con impossibilità del paziente ad un consenso “reale” che siano soddisfatte le condizioni di liceità degli interventi medici straordinari in urgenza, centrate sull'attenzione ai veri benefici apportabili al paziente, più che all'incremento conoscitivo.*

- *Verifica non solo formale ai moduli di informazione al paziente e di consenso informato in rapporto al centro locale di sperimentazione, per proporre modifiche circostanziate; per offrire indicazioni specifiche sulla modalità di presentazione al paziente; per la correttezza della documentazione in cartella clinica dei motivi per cui non è stato possibile ottenere il consenso.*
- *Messa in atto di procedure di monitoraggio della sperimentazione in itinere* (non significa che arriva un ispettore. Il comitato etico non è un qualcosa contro i medici e i ricercatori, è uno strumento importante anche per creare fiducia e per stimolare la ricerca. E sapere che comunque un gruppo di persone è attento al fatto che tu possa fare ricerca è uno strumento per stimolare alla ricerca sperimentale ed è anche uno strumento educativo per i medici che vogliono essere anche sperimentatori. Il comitato etico non è quindi un elemento problematico per un ricercatore, ma dovrebbe essere una risorsa).

Crisi esistenziale dei comitati etici italiani. Questa crisi sta diventando, non solo esistenziale, ma anche strutturale. Perché c'è sempre questo rapporto irrisolto tra l'anima sperimentale e farmacologica e le altre possibilità del lavoro del comitato etico nell'ambito clinico e assistenziale. Questo ottemperare la legge avrebbe determinato una mission un po' ristretta e limitata del comitato etico, a differenza di altri. Padova (esperienza pilota) ha promosso, secondo la legge, il comitato etico per la sperimentazione, e poi nello sviluppo delle varie attività, ha promosso un secondo comitato etico per la clinica (per la valutazione della pratica clinica). Il tentativo di ampliare questa mission diventa quindi importante.

I comitati etici futuri

"La crisi esistenziale dei comitati etici italiani" (M.

Barni): Un rapporto irrisolto tra l'anima "clinicoassistenziale" e quella "sperimentale-farmacologica". Una "mission" troppo limitata per gli attuali comitati etici: difesa dei diritti e risoluzione di conflitti, non attenzione alla qualità dell'istituzione sanitaria e al dibattito pubblico.

Alcune condizioni per lo sviluppo

Impostare «un adeguato rapporto tra deliberazione etica e norma giuridica, superando la tendenza ad utilizzare la norma giuridica in maniera "strumentale". È ciò che capita quando la norma giuridica serve a legittimare decisioni motivate, in realtà, non da uno stretto rispetto della legge, ma dall'adesione a prassi e abitudini che non si vogliono discutere» (Viafora, 2004).

Molte volte il rigoroso rispetto della legge spesso nasconde il fatto che qualche comitato etico non vuole rischiare qualche cosa di nuovo ampliando le sue possibilità. Ma i nostri comitati etici del futuro dovrebbero cercare di essere maggiormente differenziati: comitati etici per la sperimentazione, comitati etici promotori di percorsi formativi, comitati etici per la pratica clinica.

Il nodo problematico

La tensione tra diritto ed etica si esprime tra la "tutela generale" offerta dalla legislazione e l'attenzione alla "applicazione nella situazione particolare e al bilanciamento dei valori" in gioco propria dell'etica. Sotto questo profilo l'etica è prima del diritto, fondandone alcune sue espressioni; ugualmente l'etica (applicata alla casistica clinico-sperimentale) ha un suo spazio oltre e dopo il diritto, cogliendo lo spirito di ogni normativa e valutando la sua applicabilità nella situazione concreta, in vista anche dell'evoluzione dello stesso diritto.

L'auspicio

Profili differenziati o integrati dei comitati etici:

- *comitato in prospettiva etico-professionale: all'interno dell'ospedale per creare un luogo di consulenza di fronte al problema della commisurazione dei potenziali interventi tecnici in rapporto con il bene dei pazienti;*
- *comitato in prospettiva etico-amministrativa: promosso dall'amministrazione per integrare la qualità dei servizi sanitari;*
- *comitato in prospettiva etico-pubblica: il cui destinatario è il cittadino utente del servizio sanitario con esigenza di trasparenza informativa e formativa;*
- *comitati etici promotori di percorsi formativi.*

L'evoluzione in corso nei comitati etici porterà alla riduzione del numero dei comitati etici. Anche perché tutta la parte del giudizio tecnico-scientifico verrebbe a essere riservata ad un ante unico a livello nazionale, mentre invece i comitati etici locali dovrebbero lavorare sugli altri aspetti. Dato per scontato che il profilo tecnico-scientifico della sperimentazione sia di qualità e fattibile, i comitati etici si limiterebbero alla valutazione più del profilo dell'"atterraggio" della sperimentazione nel proprio centro o nel centro che l'ha proposto → qualità degli sperimentatori, l'adeguatezza delle strutture, la qualità dell'informativa ecc. questa drastica riduzione dei comitati etici potrebbe comportare, ad esempio nel caso della regione Piemonte, la possibilità non di azzerare tutti i comitati etici che ci sono ma di continuare a farli vivere facendo assumere loro il profilo del lavoro sulle pratiche cliniche → aprendo questa mission del comitato etico → non sono reattivi ma proattivi → implementano le buone pratiche.

Una "nuova generazione" di comitati etici

- *Non solo CE "reattivi" (reactive), ma "proattivi" (proactive).*
- *CE come agenti di cambiamento nella prassi sanitaria.*
- *CE che acquistino la stima delle strutture e delle persone (operatori sanitari e pazienti) per le quali operano attraverso un dialogo continuo attento alle differenti sensibilità.*
- *CE in formazione permanente al loro interno e propositivi di percorsi di formazione.*

18/10/2018

Come viene regolato il mondo del farmaco?

La prima agenzia regolatoria è l'**FDA** (*Food and Drug Administration*) e parla solamente con i pazienti americani perché è un'agenzia americana. Noi abbiamo qualcosa di simili che si chiama **EMA** (*European Medicines Agency*), ha un suo sito internet che crede molto nella trasparenza e quindi nel far capire come sono state fatte le scelte. L'EMA per intenderci è qualcosa di attuale → 6 mesi fa circa la sede si sarebbe dovuta trasferire da Londra a Milano (al Pirellone) anche se poi è stata collocata ad Amsterdam, perdita economica non indifferente per il nostro paese.

La sua principale ambizione è quella di armonizzare la possibilità che ci siano o non ci siano dei medicinali a disposizione per i cittadini europei. Questo ente ha una ventina di anni (prima tutti facevano per sé) e si occupa solamente di alcuni medicinali (tutti i medicinali per le malattie virali inclusa l'HIV, per il cancro, per il diabete, per le malattie neurodegenerative, i farmaci biotecnologici, i farmaci di terapie avanzate, i medicinali orfani e molti dei medicinali per uso veterinario). Oltre a questo, qualunque azienda farmaceutica può andare a richiedere il parere dell'EMA a costo di andare nei singoli Stati. Le industrie farmaceutiche vanno dove c'è una maggior disponibilità e necessità clinica e quindi dove c'è più possibilità di guadagnare soldi. Quali sono queste cose? Sono il cancro, il diabete, l'HIV, le malattie virali come l'HCV, le malattie autoimmuni, le malattie neurodegenerative, ecc quindi l'EMA alla fine dovrebbe fare solo un gruppo di medicinali ma li fa quasi tutti perché sono i medicinali che adesso si stanno sviluppando.

L'EMA a chi risponde, a quale assessorato europeo nella commissione europea risponde? Non esiste il commissario alla Sanità (la Sanità e quindi la Salute in Europa viene definita come qualcosa che è a capo dei singoli paesi membri. Una delle cose più disuguali in questo continente è la Sanità) ma risponde al *Commissario dell'Industria e della Concorrenza*. Questo ente non viene pagato attraverso i nostri contributi ma lo pagano le marche da bollo delle aziende farmaceutiche che richiedono questo servizio. Quindi da una parte il capo è interessato all'Industria e alla Concorrenza, da un'altra parte i soldi arrivano dall'industria e quindi non necessariamente tutela la salute perché come dicevamo non è l'Europa che deve tutelarla ma sono i singoli stati membri. **L'EMA si occupa di definire il rischio/beneficio**, non si occupa di sapere se un farmaco è meglio di un altro ma *se è un farmaco che fa più bene che male cioè se è meglio darlo o non darlo* e basta. Noi abbiamo casi molto recenti di farmaci approvati dall'EMA anche se in commercio esistono già farmaci simili che fanno molto meglio (l'importante è che non faccia male, non necessariamente deve mettere in commercio qualcosa di migliore rispetto ai farmaci già presenti). In Europa si ragiona così; *tutti quelli che dimostrano un rischio/beneficio plausibile possono commercializzare in Europa*. A questo punto ogni paese fa in maniera diversa cioè a questo punto deve rivalutare nuovamente il farmaco alla luce dei dati che ha per decidere se vuole metterlo a disposizione o no nel proprio paese e per i paesi come il nostro che usano sistemi beveridge (sistema universalistico dove lo stato paga i farmaci attraverso la tassazione) deve anche decidere se rimborsare o no quel determinato farmaco. La pillola anticoncezionale per esempio non è rimborsata dal sistema sanitario nazionale; i farmaci più utilizzati in assoluto in Italia che sono assolutamente efficaci non sono rimborsati. Il sistema nazionale deve fare delle scelte giuste o sbagliate che siano. Un altro farmaco che non è rimborsato ed è assolutamente efficace e sicuramente presente in tutte le nostre famiglie sono le benzodiazepine; se vuoi dormire la sera devi pagarlo di tasca tua. Quindi l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) deve vedere com'è il farmaco, vedere il rischio/beneficio, vederlo comparativo rispetto ad altre cose e decidere da un punto di vista strategico se quel farmaco può o non può venir essere rimborsato. Nella nostra vita professionale spesso ci faremo delle domande sulle scelte fatte dall'AIFA che sono in contraddizione con quello che noi vogliamo fare al nostro paziente; dobbiamo pensare però che sta decidendo per 56 milioni di persone con i soldi della tassazione. Questo ente deve anche decidere il prezzo con cui pagare quel determinato medicinale, scelta con importanza etica, perché anche se è gratis o se si paga solo un euro di ticket, niente è gratis; quel medicinale qualcuno l'ha pagato e in verità è il consumatore che lo paga, con le tasse ¶ parliamo quindi di **responsabilità del budget** (ricordiamo che i soldi che rientrano in questo budget sono finiti).

Abbiamo quindi un'agenzia sovranazionale che decide da un punto di vista scientifico se quel farmaco fa più bene che male. Poi abbiamo un'agenzia italiana che decide se vale la pena o no rimborsare quel farmaco e se sì a che prezzo. Nella nostra vita professionale capiremo che non è finita qui; in Italia esiste il *capitolo quinto della Costituzione* (voluta dal centro destra quando la lega era al governo tanti anni fa) che dice che *alcune delle funzioni dello Stato Centrale, tra cui la Sanità, devono essere spostate sulle singole regioni* ¶ se è pur vero che noi paghiamo le tasse allo stato italiano, lo stato italiano divide poi questi soldi con dei criteri particolari (quante persone ha la regione, quanto è difficile quel territorio, quanti anziani ha, quanti malati ha, ecc) e li passa alle regioni. Se i soldi vengono dati alla regione alla fine è la regione che deve decidere

come spenderli. Nelle diverse regioni, gli assessori con i loro responsabili possono decidere di rendere più facile o più difficile l'accesso a determinati farmaci. Questo è anche ragionevole perché se ho tanti pazienti con il diabete mi comporterò in una determinata maniera, se ho tanti pazienti con l'ipertensione mi comporterò in un'altra maniera, facendo delle scelte. Questo ha anche un risvolto strategico perché per esempio in Piemonte arrivano tanti pazienti per il trapianto di rene mentre per quanto riguarda l'ambito pediatrico, molti bambini per malattie rare vengono mandati al Gaslini a Genova (quindi mettono meno soldi di qua e usano più fondi di là). Le regioni possono perciò cambiare processi decisionali; possono decidere che se va bene per il paese in linea generale, per loro sarebbe meglio fare leggermente diverso. Allo stesso tempo la regione prende i soldi che lo stato le ha concesso e li suddivide in diverse ASL o AU, quindi il direttore generale deve decidere come allocare queste risorse e potrebbe fare ulteriori scelte restrittive (non le può mai espandere. Sempre presupponendo ciò che ha deciso l'EMA e l'AIFA. Ex ☐ se l'EMA ha detto no, il direttore generale della regione non può fare niente. Se l'EMA ha detto sì, l'AIFA potrebbe dire sì ma solo per i biondi, la regione potrebbe dire sì ma solo per i biondi con gli occhiali mentre il nostro ospedale potrebbe dire sì ma solo per i biondi con gli occhiali più bassi di 1,60 m). Discutendo di ineguaglianze ☐ se vai all'ospedale di Novara potresti avere accesso ad un farmaco che a Vercelli potresti non avere. Se asserisci in Piemonte potresti avere un farmaco che magari in Puglia non è disponibile. Si pensa sempre quindi che il motivo dietro a tutto ciò siano i soldi; in realtà parliamo di **locazione delle risorse** (dove spendi da una parte non puoi spendere dall'altra). Bisogna prendere delle decisioni che vanno al di là della libertà totale che ognuno fa come vuole. Questo si fa per rendere omogeneo il dare e il fare (anche se si può pensare ad una non omogeneità a causa di tutti questi livelli).

Contemporaneamente parliamo di un altro tema sempre importante dal punto di vista etico. Se l'EMA si deve riunire e deve leggere molti documenti, ci metterà molto tempo ☐ la decisione EMA ci mette in genere un anno. Le aziende farmaceutiche danno la documentazione e l'EMA ci mette più o meno un anno per decidere se quel farmaco va bene o no (fa più bene che male). Poi le aziende farmaceutiche devono depositare nei singoli paesi il loro dossier: devono dire "me lo rimborsi il farmaco per piacere?". Quindi le aziende devono tradurre i documenti nella lingua dove presentano il farmaco impiegandoci 2/3 mesi. Le aziende nei vari stati impiegano altri 4/5 mesi a leggere tutti questi documenti e prendere una decisione. Il tutto poi viene mandato alle regioni e anche loro ci mettono un po' di tempo per capire e lo stesso l'ospedale. Perciò se un farmaco è veramente efficace e sicuro e può risolvere un problema, lo vorremmo subito in commercio a disposizione per il paziente; tutti questi livelli salvaguardano il fatto che il farmaco è sicuramente efficace e sicuro però dicono che se tu hai una malattia mortale acuta, in quei due anni, è morto qualcuno che avrebbe potuto beneficiare del farmaco. C'è la necessità di un bilanciamento tra quanto tu studi e quanto veloce lo fai. Questo è più o meno il funzionamento. Le persone che sono nelle regioni, negli ospedali, che sono in AIFA o in EMA vengono chiamati in maniera dispregiativa *decisori*, sono coloro che decidono per tutti.

Contestualmente ci sono altre informazioni su altri decisori che voglio comunicarvi su vari livelli. Noi, in Italia, abbiamo l'*Istituto Superiore di Sanità*. Quando un'industria farmaceutica vuole iniziare una fase I, non è libera di provare. Un esterno deve raccogliere tutti i dati e dire se va bene ☐ l'Istituto Superiore di Sanità fa questo; è la commissione in fase I che va a valutare se il farmaco può o non può essere utilizzato su un paziente.

Abbiamo poi i *Comitati Etici*, i *Ministeri* che fanno molte commissioni, che possono decidere varie cose, ex per legge decidono quali vaccini fare e quali non fare (*Commissione Ministeriale*), abbiamo l'*Organizzazione Mondiale della Sanità* che decide alcune cose globali ex quali sono le priorità di eradicazione, decide i farmaci veramente importanti, abbiamo situazioni come l'*International Conference of Harmonization* che cerca di rendere il più omogenee possibili le regole di tutto il mondo per rendere la qualità dei farmaci più o meno uguale in tutto il mondo. Poi contestualmente, quello che vale in Italia, vale in tutto il mondo. Si parte

dagli americani indicando l'FDA, gli australiani hanno la PGA, i giapponesi hanno la PMDA questi sono gli equivalenti dell'EMA; poi abbiamo gli americani che hanno i diversi stati, hanno le assicurazioni private, ecc.

Si presenta: dice di essere decisore di due Comitati Etici, quello della Sardegna e quello del nostro quadrante, appartiene a una Commissione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità e appartiene alla Commissione Centrale dell'AIFA che si chiama Commissione tecnico-scientifica.

Nell'Organizzazione Mondiale della Sanità appartiene ad una Commissione che dà il nome ai farmaci (farmaci che devono avere lo stesso nome in tutto il mondo) e dice che questo suo lavoro in realtà non crea problemi etici. Poi parla dell'altra commissione, la CTS e spiega come funziona l'AIFA: arrivano dei documenti dalle aziende che mostrano cosa fa il loro farmaco, quali sono i suoi rischi e benefici e devono procurare e mostrare i dati preclinici e i dati clinici. Questi documenti devono essere digeriti, o meglio pre-digeriti dagli Uffici dell'Agenzia Italiana del Farmaco che fanno un sunto di tutto quanto e te lo portano, ad una tavola con 10 persone. Sono 10 persone: uno è il direttore generale dell'AIFA, uno è il direttore generale dell'Istituto Superiore di Sanità, uno è nominato dal Ministero dell'Economia (le altre sette persone non le nomina). Questa Commissione tecnico-scientifica decide molte cose, alcune anche irrilevanti, altre rilevanti. In quelle rilevanti deve decidere due cose: *l'ammissione al commercio*, cioè se questo farmaco può o non può essere commercializzato in Italia, e *la rimborsabilità da parte del Sistema Sanitario Nazionale*. Quindi se l'Italia può averlo o no e se lo Stato deve pagare o no. Per alcuni medicinali le due cose sono identiche; ci sono farmaci che possono costare più di mille euro a scatola e quindi la popolazione non se lo potrebbe permettere.

Ci sono poi le *Società Scientifiche*, composte da grandi luminari che valutano il farmaco, fanno conferenze stampa e anche loro dicono se quel determinato farmaco dovrebbe essere ammesso alla rimborsabilità oppure no. All'interno di queste Società, le aziende farmaceutiche eleggono alcune persone che chiamano KOL (*Key Opinion Leader*) e quello che se tu ne convinci uno, ne convinci duemila. Il KOL infatti organizza il congresso e va a dire se quel farmaco va bene oppure no oppure è il presidente. Quando tu devi scegliere (sì o no) per un farmaco, tutti quelli intorno a te (per buoni o cattivi motivi) ti dicono di sì e dice che è una cosa non del tutto sbagliata (scandalosa ma fino ad un certo punto); infatti se un KOL è diabetologo sicuramente dirà di sì ad un farmaco per il diabete che può migliorare le condizioni del paziente anche se di molto poco (ma almeno incomincia a migliorare, anche se di poco e anche se poco è pur meglio di niente) e ciò condizionerà la risposta di altri membri della Società. Ovvio bisogna sempre vedere se il farmaco può portare benefici all'interno di una popolazione.

In questo paese noi non abbiamo mai preso una scelta su base economica, negli ultimi 50 anni. Cioè un paziente non è mai stato privato di un farmaco solamente perché costava troppo. Se si dice di no è perché quel farmaco, alla luce di tutte le conoscenze, non fa di più di altre alternative terapeutiche. È inutile mettere un farmaco che fa meno degli altri. Inoltre, non si può autorizzare un farmaco per un uso diverso rispetto a quello per cui è stato sperimentato nella popolazione.

Esempio: parla di un farmaco che si chiama *Sofosbuvir* (nome commerciale *Sovaldi*) e farmaco sviluppato contro l'epatite C (in Italia abbiamo 700.000 pazienti malati di epatite C, molti dei quali infettati negli anni '80 con le trasfusioni di sangue). È un farmaco serio, prima si usava l'interferone e ribavirina ma ribavirina porta ad anemia (Hb sotto a 8) mentre l'interferone porta a depressione e insieme eradicano e tolgono il titolo a meno del 40% dei pazienti trattati (cioè 6 pazienti su 10 diventano anemici e depressi e rimangono

con l'epatite C). Con l'epatite C hai rischio di cirrosi, morire per emorragie, ecc. Questo farmaco, Sofosbuvir [12 settimane di trattamento (a differenza di interferone e ribavirina il cui trattamento durava circa un anno) con un successo del 97,5%. Non solo ma con i genotipi che abbiamo in Italia (ci sono 6 genotipi dell'epatite C: il 3 è il più resistente e lo troviamo soprattutto in Egitto) in realtà curiamo il 99,5% dei pazienti con epatite C. Costa 50 mila euro a scatola [se facessimo 50 mila x 500.000 (pazienti circa malati di epatite C in Italia) viene fuori 25.000.000.000 euro (lui dice 250 miliardi). Lo stato, attraverso le tassazioni ecc, guadagna circa 700 miliardi e paga 100 miliardi di interessi, 250 miliardi per le pensioni, 110 miliardi per la sanità e con il rimanente deve pagare la polizia, altre tasse, l'università ecc [quindi 250 miliardi per il farmaco per l'epatite C non ci sono. Questo farmaco quindi non poteva essere dato a tutti. Per quanto riguarda la malattia, abbiamo 4 gradi di epatite C: il primo grado è il meno grave e l'ultimo è il più grave. Inoltre non si sa ancora molto sull'evoluzione della malattia in quanto alcuni pazienti sviluppano cirrosi epatica mentre altri no e anche la velocità dell'evoluzione è estremamente variabile [dovendo decidere quindi, chi curiamo? Le possibilità possono essere: in base all'età e alla gravità, se sono tossicodipendenti, ecc. In realtà si stabilisce un numero a seconda di quanti soldi ha a disposizione il Ministero della Salute; questo numero si stabilisce due mesi prima delle elezioni europee [50 mila persone. Ora come le scegliamo? Quelli già cirrotici non li trattiamo (in più non possono neanche entrare in lista per un trapianto. Una sorta di doppia negazione perché non li curi con la terapia ma neanche puoi trapiantare un nuovo fegato)? In Italia è stata fatta la scelta di incominciare a curare quelli più gravi perché è una scelta più giustificabile dall'opinione pubblica. Praticamente dici al meno grave che se in un futuro si aggraverà, lo curerai.

Perché questo farmaco, il Sovaldi, costa così tanto? Questa molecola è stata scoperta da un chimico-farmaceutico e l'ha poi venduta ad un'azienda farmaceutica per 16,7 miliardi di euro. Il farmaco ora costa così tanto perché l'azienda deve recuperare quello che ha speso per comprarlo. Inoltre, il prezzo varia in base al PIL dei vari paesi. Però parliamo di salute pubblica [il Sud Africa e le Nazioni Unite hanno deciso che ci può essere una situazione di *licenza nazionale* per lo stato, cioè in qualsiasi momento uno Stato con un'emergenza sanitaria può decidere di fare lui il farmaco e di venderlo al prezzo che ritiene più opportuno. Ad esempio, i francesi sono riusciti ad abbassare il prezzo per il farmaco contro l'epatite C, a 15 mila euro. Questo però ha delle ripercussioni etiche e sociali perché così il paese non rispetta la *proprietà intellettuale*, cioè dice che quel brevetto non vale più, tutti si spaventano e non considerano più quel paese come serio. La gente quindi non porta più nuovi farmaci, nuovi iPhone, ecc per paura che si dica che quel brevetto non valga più. Negare cioè, quindi negare a quell'azienda di vendere il farmaco, era molto complesso.

Altro ragionamento: la nostra Sanità deriva dalle tassazioni, uno dei motivi per cui abbiamo il debito è perché spendiamo 110 miliardi nella Salute ogni anno.

Quindi per quanto riguarda il farmaco per l'epatite C, è stato l'unico caso in Italia in cui abbiamo detto di no ad alcuni pazienti che potevano beneficiare del farmaco per un motivo economici (in realtà non è stato un no ma un "tu dopo").

Altro esempio: tra i big killers dei tumori c'è il melanoma. Il melanoma metastatico di grado IV era nel 2010 un tumore in cui avevi il 50% di possibilità di vivere ancora sei mesi (e 50% di possibilità di morire entro i sei mesi), entro l'anno erano morti tutti (la mediana di sopravvivenza era sei mesi). Si prendeva un farmaco altamente tossico per poter vivere sei mesi.

(parla di un grafico) Rappresentazione della possibilità di rischio dove sull'asse delle ascisse abbiamo il tempo e sull'asse delle ordinate abbiamo la probabilità (della possibilità che il tuo melanoma peggiori). Cinque anni dopo esce un nuovo farmaco, il Nivolumab, che cerca di eliminare la cooperazione che si instaura tra tumore e sistema immunitario. Inoltre, il 50% delle persone sopravvive (a differenza di altri farmaci che potevano arrivare ad un 20% circa). All'improvviso compare un terzo farmaco (nel grafico è

senza nome) perché apporta un beneficio in termini quantitativi, cioè il 5% di pazienti in più sopravvive. Questa terapia però ha effetti collaterali (in realtà non è un vero e proprio farmaco ma la combinazione di quelli precedenti). Quanto costa? 80 mila euro a terapia. La percentuale di pazienti che stanno male però aumenta per effetti collaterali. Potrei trattare 100 pazienti, di questi il 45% dei pazienti prende il Nivolumab da solo e risponde, se io do il Nivolumab e l'Ipilimumab risponde lo stesso ma sta molto peggio. Quindi a questa fetta di pazienti ho fatto un danno perché sono peggiorati. È giusto sacrificare il 95% dei pazienti per il beneficio del 5%? Alla fine, hanno detto no a questa terapia per insufficienti prove e documentazioni, non per un motivo di costo. Molte volte per questi fatti, entreremo in disaccordo con le agenzie regolatorie, perché avremo un paziente che sta male e vorremmo dargli il 50% di possibilità di sopravvivenza, non il 45%. Ma qualcuno ha detto no per quella determinata terapia.

Sbobina 28/10/2018

Placebo ed effetti placebo nei clinical trial

La parola placebo è un argomento di cui si può spaziare moltissimo; inserirlo nel contesto degli studi clinici vuol dire parlarne solo in parte. **Placebo** ed **effetto placebo** non vogliono dire la stessa cosa.

Vediamo da un punto di vista etico che cos'è il placebo in generale in relazione agli studi clinici.

“Always the purpose of treatment is only to
restore nature's balance against disease.

There is no recovery unless it comes from the
force and fiber of one's own tissues.”

Lo scopo del trattamento è sempre quello di reinstaurare un equilibrio naturale che una patologia ha spostato verso una forma non piacevole, sgradevole; quindi migliorare sempre la salute di un paziente. Non c'è recupero se non c'è un coinvolgimento dei nostri stessi organi e del nostro stesso organismo.

Bisogna passare dalla domanda “il placebo è etico?” a “come possiamo rendere migliore un trattamento? / possiamo aiutare il nostro organismo a migliorare?” e quindi indurre l'effetto placebo.

Ricordiamo, inoltre, che la *Dichiarazione di Helsinki* dice che in ogni studio medico, ciascun paziente ha il diritto di essere curato con la terapia migliore.

E il placebo allora? Se questa frase viene interpretata come la non possibilità di fare esperimenti con placebo (sul gruppo controllo) quando vi è un trattamento efficace, questo diventerebbe un ostacolo (non sarebbe sostenibile!).

- 1) Se bisogna assicurare sempre il miglior metodo diagnostico e/o terapeutico, bisognerebbe abolire non solo i gruppi di controllo con placebo ma anche il controllo contro farmaco attivo: se un trattamento effettivo esiste, il pz che riceve il farmaco in studio invece della terapia in uso non sta chiaramente ricevendo il trattamento migliore!
- 2) Non sembra ragionevole considerare uguali tutti i motivi per i quali non si può usare una terapia efficace.

- È universalmente accettato come non etico il placebo (o un controllo non trattato) usato quando c'è una terapia efficace che migliora la sopravvivenza o diminuisce una grave severità.
 - Ma nel caso in cui il trattamento non influisce a lungo termine sulla salute del pz, non è plausibile un imperativo etico ad usare la terapia esistente.
- 3) Quella frase non deve essere intesa come uno scoraggiamento all'uso del placebo. È stata aggiunta nel 1975 solo per confermare che il rapporto medico-pz "*must be respected just as it would be in a purely therapeutic situation not involving research objectives*" (modo per cercare di stressare l'importanza del rapporto tra medico - paziente che deve essere il più chiaro possibile, deve esserci il consenso informato e quindi presupponeva che il placebo fosse nascondere un qualcosa al paziente e quindi non fosse corretto).

In America diverse associazioni (anche l'Organizzazione Mondiale della Sanità) non avevano accettato questa dichiarazione.

DUBBIO ETICO: ad alcuni pz è negato un trattamento potenzialmente efficace.

DUBBIO PRATICO (nel disegno della sperimentazione): il gruppo placebo potrebbe avere un interesse o un valore limitato per i pz o per gli sperimentatori e solamente il paragone tra il farmaco in studio e quello già esistente potrebbe dare un risultato di interesse.

RISPOSTE: il gruppo placebo è etico quando il ritardare o l'omissione del trattamento disponibile non comporta effetti avversi sul pz nel momento in cui il pz è informato delle alternative.

È universalmente accettato che sia non etico usare placebo in un trial nel quale il pz affetto da una patologia molto grave non riceve la terapia disponibile (AIDS, trombolitici in pz con infarto).

Ci sono situazioni in cui il placebo dà un risultato importante. Ci possono essere situazioni invece in cui l'utilizzo del placebo può essere messo in dubbio; quando ad esempio l'efficacia di un trattamento è limitata soltanto alla risoluzione di alcuni sintomi ma potrebbe essere efficace a lungo termine e quindi è importante valutare sperimentazioni che hanno un long-term oppure uno short-term treatment. Valutare l'efficacia di un trattamento che è universalmente accettata ma lascia alcuni dubbi sul rischio a lungo termine, sul rapporto rischio/beneficio e nei casi in cui l'efficacia del trattamento è stata confermata e accetta ma si vorrebbe studiare e approfondire questa efficacia ma per problemi di costi non si può andare avanti.

1. LONG-TERM EFFECTS: studi sugli antidepressivi

È possibile che i pz che ricevono placebo potranno, in media, avere un sollievo dei sintomi ritardato o ridotto rispetto ai pz trattati con un agente attivo.

In caso di ritardo, nessuna obiezione di tipo etico.

In caso di riduzione del sollievo dei sintomi e quindi un aumento del rischio di suicidio (perché questi studi furono fatti su molti ragazzi depressi con istinti suicidi), allora bisogna rivedere l'uso del placebo.

Diverse reviews (Beasley Cm et al., 1991; Khan A 2000) hanno dimostrato nessuna differenza tra pz trattati con placebo e principio attivo.

Stessa diffidenza anche negli studi sugli antipsicotici (per la schizofrenia).

Soluzione: importante **selezione** dei pz sia depressi che schizofrenici. Selezionare quindi pazienti non gravi, all'esordio della patologia.

Criticismo specifico al placebo: la necessità di ritirare il pz dalla terapia precedente per far ricomparire la depressione! Stesso approccio negli studi contro controllo attivo se si deve misurare un effetto acuto dell'antidepressivo.

2. ETICA NEGLI SHORT-TERM STUDI CON RITIRO

Fondamentale il disegno del trial: durata del trattamento e pz.

Uno short term study (8 settimane) in pz con ipertensione moderata e senza danno d'organo è eticamente provato.

Uno studio più lungo o con pz affetti da ipertensione con danno d'organo non è eticamente approvato.

3. MANCANZA DATI DI EFFICACIA O DI RAPPORTO RISCHIO/BENEFICIO

Uso del placebo in un trial per confermare una terapia già in uso.

Ad es è pratica comune l'uso di un antiaritmico dopo infarto del miocardio pur non essendo il farmaco mai stato approvato per questa indicazione (dall'FDA): lo studio mostrò un aumento della mortalità.

Digossina nel trattamento dell'insufficienza cardiaca congestizia: studio con placebo per verificare efficacia e sicurezza.

Quindi nel primo caso il placebo ha messo in luce un uso sbagliato dell'antiaritmico, che infatti aumentava la mortalità, mentre nel secondo caso il placebo ha confermato la sicurezza e l'efficacia del farmaco.

4. ACCESSIBILITÀ AD UN TRATTAMENTO COMPROVATO

Problema particolarmente controverso è l'uso del placebo per studiare nuovi trattamenti in una popolazione che non ha accesso a un trattamento comprovato.

È etico o no il placebo in uno studio per prevenire HIV perinatale in Asia e Africa?

No perché si devono lasciare dei pz senza trattamento quando esiste una terapia la cui efficacia salva-vita è provata e usata altrove nel mondo.

Altri contrastano che il confronto appropriato, e l'unico per la popolazione in studio, è l'attuale standard di cura locale, anche se ovviamente non è lo standard occidentale.

In generale, **il placebo è eticamente accettato quando i pz cui viene assegnato rischiano un disagio temporaneo e sono chiaramente informati** (grazie al consenso informato) **sulle possibili alternative di trattamento che esistono al di fuori del trial.**

ALTERNATIVE PROPOSTE:

1) *ADD-ON STUDY DESIGN* in cui i pz sono trattati con la terapia standard e in maniera randomizzata vengono assegnati al nuovo farmaco in studio o a placebo (così facendo non si nega la terapia attuale). Usato in oncologia, infarto, epilessia.

- Dimostrazione di efficacia in associazione con il farmaco standard
- Dimostrazione di efficacia rispetto alla terapia standard da sola invece della più frequente dimostrazione di non inferiorità.

2) *EARLY ESCAPE STUDY*: pz casualmente assegnati al nuovo farmaco o a placebo ma nello studio viene ben definito come end point (punto di arrivo dello studio. Io voglio arrivare a risolvere quel determinato sintomo) il fallimento del trattamento (persistenza di un sintomo) che sarà la base per il cambiamento della terapia nei pz che non rispondono. Se vedo che il gruppo trattato non migliora o il gruppo placebo non mostra un miglioramento di quel sintomo e quindi lo studio sta finendo, viene immediatamente interrotto. Quindi al paziente non si dà possibilità di peggioramento. Parliamo di allontanamento precoce dallo studio.

Definizioni:

- **Placebo:** *“un finto trattamento che somiglia ad una vera medicina ma non contiene principio attivo”*
- **Effetto placebo:** *“un cambiamento nella patologia del pz attribuibile alla presenza simbolica di un trattamento piuttosto che alle sue proprietà specifiche farmacologiche o fisiologiche”,* quindi un cambiamento nella patologia del pz indotto da questo finto trattamento. Sicuramente non è un effetto indotto da un meccanismo d'azione perché è un principio inerte e non ha un meccanismo d'azione con cui interagisce con il nostro organismo ma sarà dato da proprietà alternative.

Nella prima parte di farmacologia generale ci verrà spiegata la generalità dei farmaci, quindi come fa il farmaco dal sito di somministrazione ad arrivare al target, tutti i movimenti che il farmaco fa nel nostro organismo → si parla di *farmacocinetica*. La *farmacodinamica* studia i meccanismi d'azione con cui il farmaco induce i suoi effetti. Tutti i farmaci hanno un target, un bersaglio che può essere un enzima, una proteina, il DNA, l'RNA, un recettore di membrana, una componente extracellulare, ecc. Un farmaco non inventa nulla di nuovo ma sfrutta un processo cellulare che in qualche modo è coinvolto nel processo della patologia; legandosi ad un substrato la patologia regredisce. Il placebo non si lega ad un substrato, non ha un meccanismo d'azione.

Esistono dei farmaci che non si legano ad un substrato? In realtà sì, sono pochi, come alcuni antiacidi (ex il bicarbonato), farmaci che migliorano la peristalsi intestinale, farmaci che aumentano la diuresi (ex mannosio) → non hanno una farmacodinamica recettoriale, cioè il principio attivo non si lega ad un target. In generale, un farmaco è una copia di qualche molecola che abbiamo già nel nostro corpo, non si crea nulla di nuovo.

Il placebo può aiutare a risolvere un sintomo, ha un forte potere analgesico. Può essere sintomatico ma non curativo. Allevia il dolore ma non risolve il tumore. È da qui che deriva il problema etico nella sperimentazione: è giusto togliere al paziente un farmaco che aiuta a risolvere la causa della patologia e magari usando il placebo, il pz può risolvere solo un sintomo, anche per breve termine?

È eticamente corretto che il medico abbia sempre un approccio umano e gentile nei confronti del paziente, qualunque sia il problema.

È dimostrato che quando un pz riceve attenzioni da parte del medico riguardo ai suoi sintomi e quindi riceve un trattamento, il suo cervello viene attivato a rilasciare neurotrasmettitori e diverse aree cerebrali vengono attivate per aiutare il recupero.

Diversi fattori collaborano all'effetto placebo: una testimonianza empatica, supporto emotivo, rituali medici, simboli.

PRIMO USO DEL PLACEBO COME CONTROLLO: 1784

Benjamin Franklin e Antoine Lavoisier furono commissionati da Luigi XVI per verificare l'affermazione di Franz Mesmer di aver scoperto il "magnetismo animale" - una presunta forza invisibile che Mesmer credeva contenesse guarigione propria (Kaptchuk, 2009).

Franklin e Lavoisier hanno esposto i pazienti a oggetti apparentemente "ipnotizzanti" o a oggetti non trattati (cioè placebo) senza dire ai pazienti quali sono stati esposti.

Le risposte dei pazienti agli oggetti erano del tutto estranee al fatto se l'oggetto fosse stato ipnotizzato o meno e concluso che il magnetismo animale non aveva basi scientifiche.

☐ già avevano capito che per evidenziare un determinato aspetto, devo usare qualcosa di finto sul paziente.

Come avviene l'**effetto placebo**?

- *Meccanismi psicologici:*
 - Aspettativa
 - Condizionamento
 - Relazioni terapeutiche e sociali
 - Motivazione
- *Meccanismi neuro-biologici (coinvolgimento di aree cerebrali):*
 - Release di endorfine
 - Cambiamenti cerebrali

L'aspettativa è fondamentale. Dire al paziente che la sua aspettativa, la sua qualità di vita migliora, gli fa vedere tutto roseo.

ASPETTATIVA

Partecipanti trattati con remifentanil e sottoposti ad uno stimolo doloroso caldo

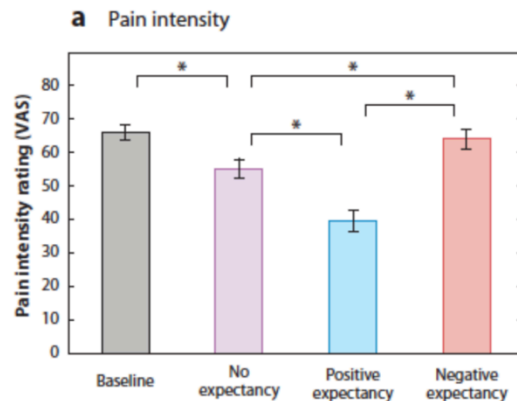


Figure 1

The effect of positive and negative expectations on the reporting of (a) pain intensity and (b) unpleasantness after administration of Remifentanil, a powerful short-acting opioid. * denotes differences between groups ($p < 0,05$); error bars are standard error of the mean. Abbreviation: VAS, visual analog scale. Adapted with permission from Bingel et al. (2011).

Remifentanil ☐ oppioide rapido.

Nel grafico è riportato il livello di sopportazione del controllo.

Se noi diciamo al paziente che dopo l'assunzione dell'oppioide la sua vita migliorerà e non avrà più dolore, la risposta è altamente significativa. Al contrario, si crea una barriera tra noi medici e il pz e una barriera alla farmacodinamica del farmaco e quindi non si ottiene un risultato significativo.

Placebo non è però limitato al risultato riportato dal pz ma modula anche parametri fisiologici:

- aspettativa positiva sugli studenti in ansia per un esame riduce frequenza cardiaca e pressione
- in pz affetti da Parkinson, è stato dimostrato release di dopamina indotto da placebo
- placebo modula anche la risposta immunitaria

- Dimostrata anche aspettativa negativa che porta ad un peggioramento dei sintomi.

Parliamo di **NOCEBO**

Informare i pz degli effetti collaterali di una terapia aumenta il numero di pz che riporterà quegli effetti

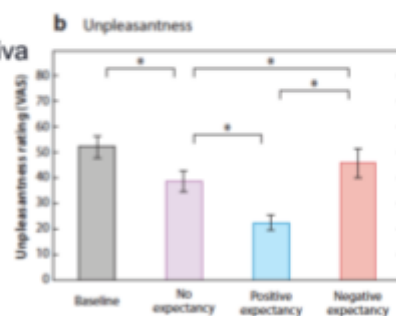


Figure 1

The effect of positive and negative expectations on the reporting of (a) pain intensity and (b) unpleasantness after administration of Remifentanil, a powerful short-acting opioid. * denotes differences between groups ($p < 0,05$); error bars are standard error of the mean. Abbreviation: VAS, visual analog scale. Adapted with permission from Bingel et al. (2011).

Bisogna quindi cercare di lavorare sull'aspettativa del paziente, lavorare su quelle positive. Un individuo ha imparato che specifici indizi o suggerimenti sono seguiti da specifiche conseguenze.

Aspettativa è definita come il riconoscimento specifico della possibilità che un evento futuro accada.

In ambito clinico è incluso il decorso della malattia, la risposta al trattamento, la possibilità di sperimentare un effetto collaterale e non si deve trascurare la sua influenza sui risultati finali.

VERBAL INSTRUCTIONS è uno dei primi metodi per aumentare l'aspettativa del pz, cioè dare istruzioni verbali, comunicare con il paziente di quello che può succedere.

In diversi studi vengono usate istruzioni verbali per creare un effetto placebo dall'uso di pillole inerti o lozioni o capsule e l'effetto sui risultati riportati dal pz sono stati evidenti.

E sugli affective disorders? Studio con uno spray nasale a base di citalopram (antidepressivo) o placebo (i pz sapevano che avrebbero avuto l'uno o l'altro) prima di far vedere al pz un film triste.

Dimostrazione dell'importanza dell'effetto placebo nei trial con antidepressivi e anche chi era sotto placebo era riuscito a mantenere le sue emozioni.

Dice che è molto importante studiare i farmaci antidepressivi ed è per questo che ci presenterà molti esempi di questo tipo, perché è una patologia che possiede moltissime sfumature ed una grandissima variabilità individuale.

OPEN-HIDDEN DESIGNS

Simile al precedente ma in più abbiamo suggerimenti o indizi visivi e viene indicato il tempo con cui qualcosa può succedere.

Open application: il medico o infermiere si presenta con il farmaco da somministrare (ad es analgesico) e il pz sa quando gli viene somministrato e quando ne proverà l'effetto.

Hidden application: il farmaco viene somministrato tramite infusione elettronica (in assenza del medico) senza un tempo predeterminato e il pz non sa quando sarà.

In quest'ultimo disegno il pz sperimenta minore effetto farmacologico, anche se si tratta di un oppioide! Di nuovo, viene superato l'effetto della farmacodinamica del principio attivo. La suggestione positiva o negativa ha un effetto incredibile.

Quindi il meccanismo alla base del placebo non è limitato a questo (all'effetto che si riscontra) ma è applicabile anche ad un trattamento attivo (si conosce la farmacodinamica di quel determinato farmaco ma il placebo riesce ad aumentarlo o addirittura negarlo).

CHANGING PATIENT'S EXPECTATIONS

Molte volte il pz non crede al medico e si crea delle false aspettative. Si crea una barriera, una "immunizzazione" a quello che dice il medico e di conseguenza alla terapia. Per cui bisogna sempre ottimizzare l'aspettativa e allungare queste strategie di immunizzazione. Come? Sempre verbalizzando con il

paziente, bisogna parlare, dicendogli tutto quello che può succedere e creare *aspettative specifiche*. Non bisogna mentire ma bisogna dargli la forza per affrontare.

Cambiare una specifica aspettativa a volte risulta più efficace dell'indurne una nuova: expectation-violating experiences (ViolEx model).

Accade quando il medico dà al pz informazioni nuove riguardo il trattamento e i risultati attesi che saranno migliori: molti pz attivano circuiti per rendere inefficaci queste informazioni, definito *Cognitive Immunization*:

- "queste info sono valide per altri non per me"
- "i risultati della ricerca sono sbagliati, l'ho letto sul giornale"
- "il medico mi nasconde qualcosa"

Come evitare: ottimizzare l'aspettativa e annullare le strategie di immunizzazione.

Come? Verbalizzando a priori le aspettative e presentando tutte le possibili "immunizzazioni" difensive al pz. Aspettative il più specifiche possibile.

LEARNING

Learning associativo o condizionamento Pavloviano: aspettative da esperienze precedenti (dipende sempre se sono state esperienze positive o negative).

La forza associativa tra suggerimento e risultato dipende dalla frequenza di esposizione ad associare tra stimolo e risultato positivo/negativo, intensità dell'effetto positivo o della conseguenza negativa della precedente esperienza (quante volte quel pz è stato esposto ad uno stimolo e ha ottenuto e riconosciuto delle conseguenze).

Lo studio prevede esposizione del partecipante ad un prestimolo doloroso (percepito e riportato come tale), seguito dal placebo (dopo informazione) e riesposizione allo stimolo (di intensità molto inferiore ma il partecipante non lo sa): i partecipanti imparano che il placebo agisce come un analgesico e quindi dicono di non avvertire dolore anche se lo stimolo praticamente era assente perché di intensità bassissima. In un secondo momento vengono ri-esposti allo stimolo di intensità pari alla prima volta più placebo: lo stimolo non viene avvertito doloroso come la prima volta!

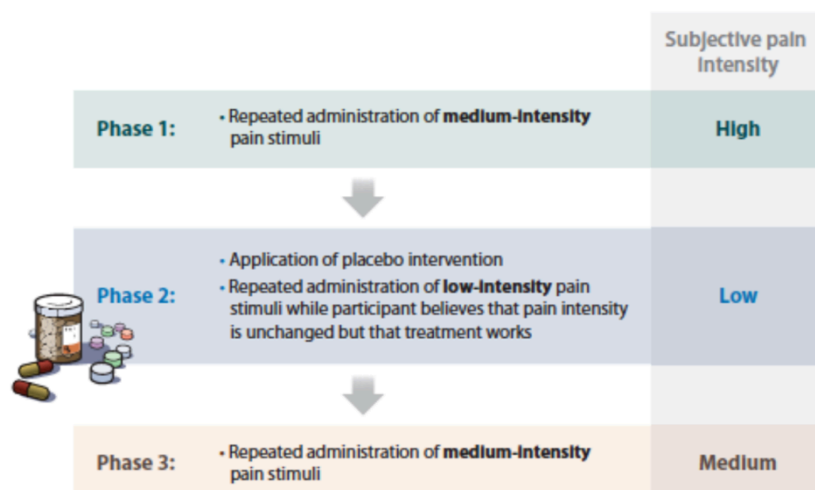


Figure 2

Establishing placebo reactions by conditioning. Participants experience that a pain stimulus elicits less pain if a (placebo) pill is applied (phase 2). If the original pain intensity from phase 1 is applied in phase 3 (together

OBSERVATIONAL LEARNING: i partecipanti allo studio che osservano qualcun'altro ricevere un trattamento attivo contro il dolore, sperimenteranno un dolore meno intenso in seguito ad uno stimolo doloroso dopo il trattamento.

Un trattamento di successo (o errato) può essere contagioso!!!!

CLINICIAN-PATIENTS INTERACTION

L'empatia influenza il placebo (è la modalità con cui il medico si presenta al pz). Due gruppi di medici: uno istruito ad interagire con i partecipanti allo studio affetti di xx patologia in maniera empatica durante la somministrazione del placebo; l'altro gruppo di controllo somministra lo stesso placebo ma in maniera formale, inespressiva e senza calore. Risultato?

Standardize actor protocol nell'analgesia: il modo di relazionarsi del medico aumenta la fiducia del pz, la soglia del dolore e quindi la tolleranza al dolore!

Histamine skin prick test: medico si dimostra coinvolto e competente, il pz darà priorità alla competenza e il placebo darà buon risultato.

ALTRI FATTORI CHE INDUCONO RISPOSTA AL PLACEBO

Associazione con altro trattamento

Forma farmaceutica: capsule meglio di compresse; pillole grandi, sapore forte

Brand name

Sound of the name (come suona il nome)

Nei diversi studi effettuati, si è visto che tra i vari gruppi trattati con antidepressivo e con placebo, non c'è grande differenza. Però bisogna considerare come questi farmaci e come il placebo sono stati somministrati.

ARE IMPROVEMENTS FROM ANTIDEPRESSANTS MAINLY DUE TO PLACEBO EFFECTS?

Kirsch and colleagues' (2002, 2008) analysis of US Food and Drug Administration data on antidepressants suggests that most of the effect of antidepressants may come from placebo mechanisms. This is supported by a meta-analysis that showed that the efficacy of the placebo arms of antidepressant trials is 65% that of the antidepressant arms and that this proportion is higher when nonpublished trials are included (Rief et al. 2009b). A recent review including 522 trials comprising 116,477 patients with depression revealed an average advantage of antidepressants over placebos in a low range (effect size of 0.3 standardized mean difference) (Cipriani et al. 2018). However, the small difference between drug groups and placebo groups is only one part of the story. Most antidepressant studies are not really blinded because patients experience onset symptoms and side effects in the drug arms. These drug-associated side effects trigger positive expectations that have been shown to boost response (Rief & Glombiewski 2012). The few studies comparing antidepressants with active placebos (placebos that induce some side effects) have not shown a significant advantage of antidepressants over active placebos (Moncrieff et al. 2004) and suggest that a reconsideration of the effectiveness of antidepressants is needed (Rief et al. 2016).

Bisogna quindi **massimizzare le aspettative**. Parliamo di un altro trial: PSY-HEART-TRIAL (studio che coinvolge la psiche e il cuore): randomizzato di 124 pz in attesa di bypass coronarico (il recupero dopo questo

intervento è problematico, è lungo, si può andare in contro a disabilità), con 3 gruppi nei quali si aumenta progressivamente l'aspettativa del paziente:

- Expect, in which expectations on how life will develop after a successful heart surgery were optimized;
- Support, in which, using a similar format, patients received emotional support only, without directly targeting expectations;
- Standard medical care.

In the Expect condition, patients were encouraged to develop very clear expectations of how daily life would change after successful surgery, such as what kind of positive activities they would be able to

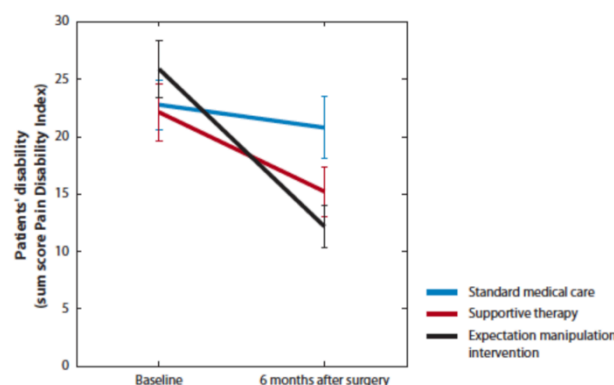


Figure 3

PSY-HEART study (Rief et al. 2017): optimization of expectations prior to heart surgery. If heart surgery patients receive a pre-operative intervention to optimize outcome expectations (Expect condition), their disability at a 6-month follow-up is significantly lower than after heart surgery with standard medical care. Patients receiving a psychological attention intervention (emotional support; Support condition) report disability scores at follow-up that fall between those of the Expect and standard medical care groups.

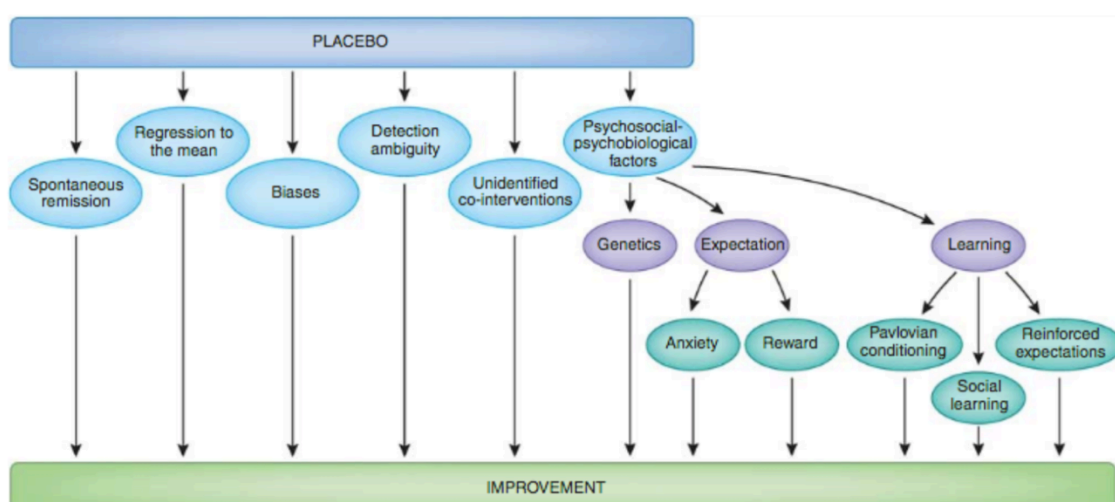
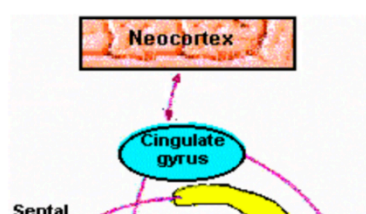


Figure 1. After the administration of a placebo, a clinical improvement may occur for a variety of reasons. Whereas the clinical trialist is interested in any improvement that may take place in a clinical trial, the neurobiologist is only interested in the psychosocial-psychobiological effects after the administration of a placebo. These include a number of mechanisms, such as anxiety, reward, learning, and genetics.

- **Amygdala** plays a role in fear and aggression
- **Frontal cortex** controls inhibition of socially inappropriate behaviors
- **Insula** involved in empathic responses, plays a fundamental role in human awareness
- **Hippocampus**: important for conscious



perform, how they would be able to cope with potential symptoms and problems during the recovery process, and how they could actively contribute to a positive recovery. The two psychological interventions were highly focused and involved relatively minimal levels of contact. The week before surgery, patients received two in person sessions and two phone calls, and a third phone call took place six weeks after surgery as a booster session to refresh the contents of the presurgery interventions.

Si arriva alla conclusione che il cervello è il motore di tutto, come sempre. Questi condizionamenti di vario tipo portano ad una “*expectation*” del pz che viene elaborata a livello cerebrale.

Quali sono le aree cerebrali deputate nelle nostre emozioni e quali sono i neurotrasmettitori coinvolti? Si parla di **SISTEMA LIMBICO**:

MECCANISMI NEUROBIOLOGICI NELL'ANALGESIA DA PLACEBO

- Ruolo del **sistema opioide** dimostrato dal fatto che la somministrazione di naloxone reverte l'effetto placebo!
- Gli effetti analgesici del placebo sono inibiti dalla **colecistochinina**: CCK antagonist proglumide si è dimostrato migliore del placebo nel ridurre dolore post-operatorio.
- Rimonabant, antagonista CB1, blocca l'effetto analgesico da FANS, quindi coinvolgimento del **sistema dei cannabinoidi**.
- Elevata risposta placebo induce elevata **attivazione dopaminergica** nei nuclei della base

Qual è la caratteristica unica delle sostanze o dei farmaci d'abuso? La **dipendenza**. Parliamo di aree di gratificazione ☞ nucleo accumbens, corteccia prefrontale, area ventrale tegmentale. Questi tre nuclei sono strettamente collegati con molte vie tra cui dopaminergiche, gabaergiche, serotoninergiche, ecc. Tutte le sostanze d'abuso, per arrivare alla nostra gratificazione, inducono un relais di

dopamina incredibile. Quindi è molto probabile che l'effetto placebo, grazie alle aspettative, induca il rilascio di neurotrasmettitori da queste aree centrali di gratificazione, coinvolgendo il sistema dopaminergico.

La componente genetica, per l'effetto placebo, ha un ruolo importante. I geni coinvolti sono quelli che hanno a che fare con la dopamina e la serotonina (vedi grafico sotto).

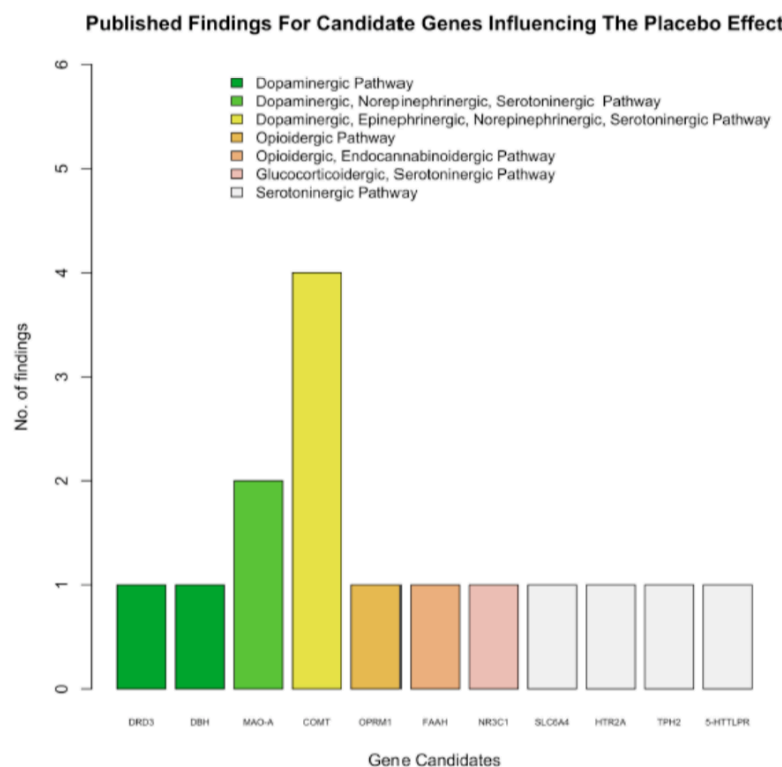


Fig. 6.
Genetic variant findings. The bar-plot summarizes current results in genetics of placebo effects. Number of publications (y axis) for each published gene (x axis) are presented. Color represent distinct gene pathways (e.g. opioidergic pathway) associated with placebo effects.

Silenziamento dell'aspettativa: una iniezione di proglumide all'insaputa del pz è risultata completamente inefficace dimostrando

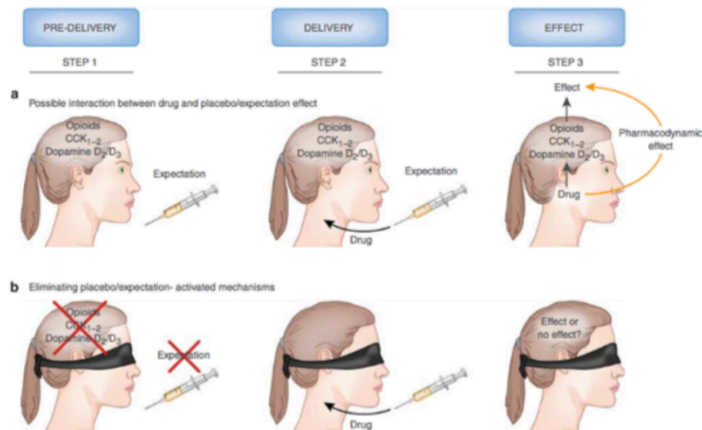


Figure 4. Interference between placebo/expectation effects and drug action. (a) When a syringe, or any other medical device, is presented, the patient's brain starts activating placebo/expectation mechanisms, such as opioid, dopamine, and cholecystokinin (CCK) release (step 1). Then the drug is injected (step 2). Its effect may be because of its own pharmacodynamic action and/or of an interference with expectation-activated mechanisms (step 3). In this situation, there is no way to say which of these two mechanisms takes place. (b) If placebo/expectation mechanisms are eliminated using a hidden (unexpected) administration, any observed effect is likely to be because of the specific pharmacodynamic action of the drug itself, for any expectation-related mechanism is no longer present.

derivare dalla sua specifica farmacodinamica.

'THE UNCERTAINTY PRINCIPLE' (Colloca and Benedetti, 2005): asserisce che è impossibile asserire con sicurezza l'origine dell'azione di un farmaco perché la sua farmacodinamica può essere perturbata dall'atto della sua somministrazione.

Quando un farmaco viene somministrato, il contesto psicologico (l'atto della somministrazione, se il paziente sa quando il farmaco viene somministrato, se il paziente è bendato e non sa quando viene somministrato, ecc) può influenzare il sistema e cambiare la risposta al farmaco.

BIOETICA 29/10

CHALLENGE EXPERIMENT: *con questo si intende una sperimentazione effettuata su individui sani che vengono immunizzati/infettati con un agente virale di diverse patologie per sviluppare un vaccino per queste malattie.* Si utilizzano individui volontari o individuati come tali (es. bambini orfani).

La storia della vaccinazione è iniziata nel 1621 con un termine che prendeva in nome di VARIOLATION (variolizzazione) ed è stato grazie ad una scrittrice che assistette all'immunizzazione di alcune donne in Turchia con il virus del vaiolo, già loro avevano capito che prelevare il virus dalle pustole infette di chi era ammalato e inocularlo in un paziente, questo lo rendeva immune a quella malattia. La scrittrice decise di importare questa metodica a Londra e provò per prima sui propri figli. Si arrivò poi a Jenner che capì che il virus del vaiolo bovino riusciva ad immunizzare individui sani inducendo una più lieve forma di malattia iniziale; per cui il virus bovino era meno invasivo però immunizzava. Nel 1930 il pediatra decise Hugh insieme alla moglie decise di provare questa terapia della immunizzazione infettando due dei loro figli più grandi, poi infettarono tutti e quattro i loro figli ma solo quelli vaccinati non si ammalarono mentre i due più piccoli svilupparono la pertosse; questo dimostra che una volta che si è capito che si poteva immunizzare verso una malattia infettiva si è cercato di capire quali fossero le malattie che venivano indotte da un virus e quindi è iniziata tutta una serie di studi clinici vero pertosse, vaiolo, rosolia ecc.

Un tempo gli studi scientifici non guardavano tanto all'aspetto etico quanto all'aspetto scientifico della scoperta.

Nel 1960 si capì che bisognava metter mano ai disegni sperimentali e iniziare a parlare di bioetica, ovvero valutare parametri che prima non erano presi in considerazioni quali dolore, nausea ecc, si iniziò anche a

Sono riportati enzimi che metabolizzano il substrato.

Quindi questi pathway molecolari possono interferire con il placebo e il suo effetto, in senso positivo o negativo.

Ma quindi un effetto analgesico è mediato dal meccanismo d'azione del farmaco? O è piuttosto mediato dalla sua interazione con i meccanismi di aspettativa/placebo?

Potrebbe insorgere dall'azione del farmaco più il meccanismo placebo o, alternativamente, potrebbe

comprendere la valenza degli studi in doppio cieco per evitare bias, si iniziò ad usare il placebo in maniera comparativa rispetto al trattamento da valutare ecc ed inoltre si iniziò a parlare di consenso informato.

HENRY BEECHER: pubblicò nel 1967 un libro di denuncia di raccolta di lavori non etici, screditando quella che era la vera scienza. Ebbe l'iniziale sospetto che questi studi sperimentali condotti in maniera non etica fossero dovuti al fatto che ci fosse la necessità di pubblicare i lavori il prima possibile senza che essi fossero condotti in maniera etica. ***L'importante era sperimentare e pubblicare il prima possibile.***

I lavori che aveva individuato riguardavano diversi campi di studio, uno era conoscere l'effettiva efficacia di un trattamento e per questo motivo prese in considerazione la febbre reumatica che veniva trattata con una somministrazione parenterale di penicillina, lui fece un gruppo controllo in cui venne negato questo trattamento quindi arrivò a provare che c'era una maggiore manifestazione della febbre nei pazienti non trattati rispetto ai trattati.

Un altro tipo di studi erano quelli che prendevano in considerazione come la terapia potesse modulare il decorso di una patologia, in questo caso considerò il trattamento di patologie infettive causate da batteri gram +, vide che i bambini trattati con il farmaco andavano incontro ad un danno epatico, l'incidenza dalla disfunzione epatica iniziò a manifestarsi in tutti i bambini, quando dopo un po' di tempo questi pazienti si stavano rimettendo provarono a rinoculare il farmaco per vedere se fosse proprio quello a causare la patologia, in pochi giorni la disfunzione si ripresentò.

Un' altro studio di tipo fisiologico che valutava la tossicità di un farmaco salvavita ma che causava anemia plastica, erano stati scelti dei pazienti, divisi in due gruppi, trattati con posologie differenti. La depressione dei gr si era sviluppata soprattutto nei pz con dosaggio maggiore di farmaco e quindi la dose minore era raccomandata.

Quindi in questi studi c'era la tendenza a ripetere un insulto ad un paziente giusto per avere una certezza quando in realtà le conclusioni erano già ovvie della prima sperimentazione.

Capire l'effetto della patologia: studi per valutare la correlazione tra ingestione di ammoniaca e danno epatico, 11 soggetti sani, 6 soggetti con epatite virale acuta, 26 con cirrosi e altri con vari problemi. Viene somministrata ammoniaca a questi pazienti, successivamente iniziano a manifestare tremore per vari giorni e a manifestare i sintomi di un importante danno epatico, senza però non poter andare a studiare i veri meccanismi molecolari alla base di queste manifestazioni.

Studio in cui si erano posti il dubbio se esistesse la possibilità di un reflusso urouretrale in una vescica sana dei bambini neonati. Questi bambini vennero sottoposti a radiazioni, nel momento in cui la vescica si riempie e nel momento in cui si svuota, videro che non c'era alcun reflusso. Nessuno però ha poi effettuato un follow up per vedere cosa fosse successo a quei bambini che erano stati esposti a radiazioni.

Tutti questi studi sono avvenuti molto tempo fa, ma ora come si fanno le sperimentazioni? Come vengono portati avanti gli studi challenge attualmente? Portiamo il caso di questo studio sul trattamento al virus sinciziale polmonare, l'efficacia del trattamento necessita che lo si testasse su un paziente con la patologia per cui la fase II aveva previsto l'infezione di soggetti adulti con il virus, per cui era un piccolo gruppo di pazienti che vengono trattati con il virus e nel momento in cui si ha il test positivo all'infezione inizia il trattamento. I pazienti infettati sono stati divisi in coorti che avevano ricevuto o il farmaco o il placebo. Per quanto riguarda le coorti trattate con il farmaco, esso è stato somministrato con dosi differenti ai vari gruppi. Quali erano gli end points che si erano prefissi con questo studio? Il primo era valutare il carico virale pre trattamento e post trattamento, e altri fini secondari quali la densità del muco prodotto. Questo studio era stato approvato da un comitato etico, inoltre tutti i pazienti erano a conoscenza del fatto che sarebbero stati infettati dal virus e che si sarebbero ammalati. Questo studio è eticamente e scientificamente perfetto ma presenta due limiti importanti: innanzitutto è uno studio su adulti che non è rapportabile sui bambini,

inoltre nei bambini questa infezione non è a livello delle vie aeree superiori come avviene nell'adulto bensì inferiori per ovviare a tali limiti bisogna intervenire facendo in modo tale che nella fase 3 della sperimentazione questo trattamento si provi su pazienti neonati affetti per valutarne l'efficacia.

CONCLUSIONI:

- Valutare in medicina l'efficacia e il rischio di un intervento è importantissimo
- I dati pre clinici e dei buoni razionali sono un buon presupposto per una terapia ma non sempre sono sufficienti a garantirne l'efficacia
- La sperimentazione clinica in farmacologia è fondamentale
- Una buona scelta clinica è caratterizzata dalla presenza di sufficienti dati per poter soppesare le alternative e della conoscenza di questi dati
- Prima di valutare come condurre una ricerca etica è importante accettare che non sperimentare è esattamente non etico

LE DOMANDE ALL'ESAME POTREBBERO ESSERE: L'EVOLUZIONE DEL CONSENSO INFORMATO, DICHIARAZIONE DI HELSINKI, OVVERO DI COME SI E' ARRIVATO AI CAPISALDI DELLA BIOETICA