

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
sui principi etici per la ricerca medica che coinvolge i soggetti umani-1964

1947 → Codice di Norimberga

1964 → Dichiarazione di Helsinki

1966 → direttiva NCI su finanziamenti

Anni '70 → etica della ricerca

1974 → National Research Act: commissioni indipendenti (*Institutional Review Board* IRB)

1975 → prima revisione della Dichiarazione di Helsinki

Anni '80 → Comitati Etici istituiti in EU

Requisiti etici per una corretta sperimentazione clinica

"To be ethical, the trial design first must answer the question being asked"

Validità scientifica e valore scientifico

Bad science = bad ethics

La validità scientifica non comporta inevitabilmente l'eticità di una sperimentazione, è necessaria anche una eticità del metodo

Good science non sempre = good ethics

ETICITÀ

Non è etico effettuare una sperimentazione mal pianificata o mal eseguita

Non è etico condurre una sperimentazione che non si preveda possa portare dei benefici reali alla collettività (etica collettiva)

Non è etico non assicurare il miglior trattamento a ciascun paziente (etica individuale)

Uno degli aspetti più problematici è quello di assicurare un giusto **bilanciamento** tra l'etica collettiva e quella individuale

Requisiti di uno studio etico

- Validità scientifica
- Valore scientifico e sociale
- Giustizia nella selezione dei soggetti
- Rapporto favorevole tra rischi e benefici
- Revisione indipendente
- Consenso informato
- Rispetto dei soggetti

Etica collettiva vs etica individuale

- Benefici personali
- Progresso nella conoscenza → beneficio solo per la società

L'interesse di qualsiasi soggetto deve avere la precedenza su tutti gli altri interessi, anche quelli della società

Sperimentazione non “sull’uomo” ma “nell’uomo” e possibilmente “con l’uomo”

Autonomia: gli individui devono essere trattati come persone autonome, le persone con autonomia diminuita devono essere protette. Nelle sperimentazioni su bambini il consenso deve essere dato dai genitori, in altri casi è prevista la figura dell’ **amministratore di sostegno** (*Legge 9 gennaio 2004 n. 6*)

Beneficialità-non maleficienza: non arrecare danno, agire in modo da aumentare i benefici e ridurre i rischi

Giustizia: equità nella distribuzione (sia dei benefici che dei rischi della ricerca)

Il business dei trial clinici nei paesi in via di sviluppo



It is estimated that 20-30% of global clinical trial activities are being conducted in developing countries. The reason that the business of clinical trials has grown so rapidly, is that it provides the pharmaceutical industry with the necessary underpinning for obtaining a license to market drugs.

BBC news, 20 gennaio 2007

Dichiarazione di Helsinki: necessità di effettuare studi clinici solo nei paesi nei quali sia poi prevista l'immissione in commercio del farmaco in studio.

Informare sempre sui rischi

Possibili rischi:

- Nuovi farmaci o terapie non sempre sono superiori (o uguali) alle cure già disponibili
- Anche se il nuovo trattamento ha dei benefici non è detto che lavori bene in ogni paziente
- Ovviamente conosciamo molto meno sulla sicurezza di un nuovo farmaco

Come salvaguardare i diritti dei pazienti?

- Consenso informato
- Revisione scientifica
- Ruolo dei Comitati Etici
- Data safety and monitoring boards (DSMBs)

CONSENSO INFORMATO

NECESSITA' DI ANDARE OLTRE UN TACITO
ASSENSO.

QUALITA' DEL CONSENSO,

QUALITA' DELLA COMUNICAZIONE:

- COMPrensione DELLA INFORMAZIONE
- LIBERTA' DECISIONALE
- CAPACITA' DECISIONALE

CONSENSO INFORMATO

LIMITI

- ATTO BUROCRATICO
- PRETESTO PER ESCLUDERE UNA COMUNICAZIONE IDEALE
- PREVARICAZIONE DELLA VOLONTA' DEL PAZIENTE

Il comitato etico

“... è un organismo indipendente, composto di personale sanitario e non, incaricato di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti della sperimentazione e di fornire pubblica garanzia di questa tutela...”

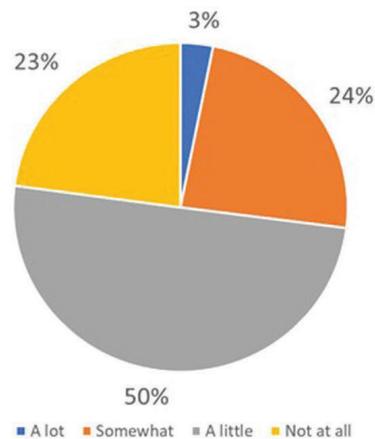
Il comitato etico **deve essere:**

- **Indipendente:** deve agire in assoluta autonomia e decidere in piena libertà
- Composto secondo quanto riportato nel DM 8/2/2013 → **ampia interdisciplinarietà:**
 - Clinici
 - MMG
 - Farmacologo
 - Biostatistico
 - Esperto materie giuridiche/legali
 - Esperto bioetica
 - Rappresentante settore infermieristico
 - Rappresentate associazioni pazienti
 - Farmacista
 - Direttore sanitario
 - Etc...

In the last years, the active role of patients in medicine is gaining ground under the name of patient empowerment (1). The World Health Organization (WHO) defines empowerment as "a process through which people gain greater control over decisions and actions affecting their health". Patient empowerment is both an individual and a community process (2). Patient Associations (PAs) play a pivotal role in patient empowerment, supporting patients and their families and sharing experiences and good practices. In addition, PAs stimulate scientific research, actions, and socio-sanitary interventions by providing a different type of knowledge from the medical or institutional sources (3).

IL RUOLO DELLE ASSOCIAZIONI DEI PAZIENTI

How informed do you feel about PV?



Have you ever received information on PV? From who?

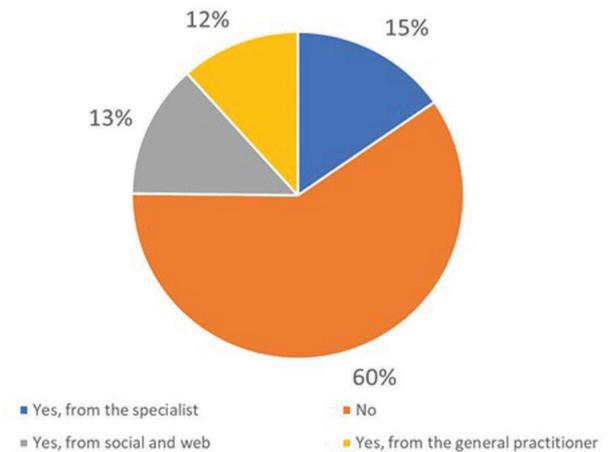


Figure 1. Level of knowledge of the participants on the PV topic (cluster 1 of the survey).

Il **suo scopo** è garantire:

- La correttezza etica e scientifica di ciascuna sperimentazione approvata
- La tutela dei diritti dei soggetti che prendono parte alla sperimentazione
- L'adeguatezza dei rapporti che intercorrono tra il centro clinico e lo sponsor/promotore

Parere del comitato etico per l'”uso terapeutico di un farmaco” al di fuori della sperimentazione clinica (*uso compassionevole*)

Quando, per il trattamento di un singolo paziente, non esistono comprovate cure, o altri interventi conosciuti non si sono dimostrati efficaci, il medico con il consenso del paziente e l'approvazione del CE può ricorrere ad un intervento non provato, se secondo il suo giudizio tale trattamento possa costituire una speranza per salvare la vita, ristabilire l'integrità fisica o alleviare le sofferenze del paziente.

Compito del CE è tentare di discriminare le doverose richieste del medico nel suo tentativo di salvare la vita del paziente, rispetto ad un possibile scivolamento verso l'accanimento terapeutico.

L'eticità delle decisioni del comitato etico scaturisce dall'osservanza dei principi sanciti da:

- ❑ Codice di Norimberga
- ❑ Dichiarazione di Helsinki
- ❑ Convenzione di Oviedo

Convenzione per la protezione dei diritti dell'uomo e della dignità dell'essere umano nei confronti delle applicazioni della biologia e della medicina

Le sperimentazioni devono attenersi alle norme GCP secondo il documento della International Conference of Harmonisation (ICH, 1996)

International Conference of Harmonisation

- Organismo internazionale (EU, USA, Giappone)
- Definisce gli standard che costituiscono le GCP

GCP = standard internazionale di etica e qualità scientifica per progettare, condurre, registrare e relazionare gli studi clinici che coinvolgono soggetti umani

Documento ICH relativo alle norme GCP

Glossario + 7 capitoli

Contiene:

- Linee guida sulla conduzione degli studi
- Definizioni dei ruoli delle principali figure coinvolte:
 - CE
 - Sperimentatore
 - Sponsor (promotore)
 - Monitor (Clinical Research Associate, CRA)

INOLTRE...

Ogni studio clinico deve essere registrato in un registro pubblico e accessibile

Lo sperimentatore ha l'obbligo di rendere disponibili i risultati della ricerca (anche se negativi)

Devono essere dichiarati: le fonti di finanziamento, le affiliazioni istituzionali, i conflitti di interesse.

Regolamento europeo N. 536/2014

Prevede un solo portale quale unico accesso per la presentazione delle sperimentazioni cliniche per l'intera EU



Clinical Trial Information System (CTIS)



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2 agosto 2021
EMA/407160/2021
Media and Public Relations

Sei mesi al lancio del sistema informativo sulle sperimentazioni cliniche (CTIS)

La Commissione europea ha confermato che il 31 gennaio 2022 sarà la data di entrata in vigore del regolamento sulle sperimentazioni cliniche e del sistema informativo sulle sperimentazioni cliniche (CTIS).

Il regolamento sulle sperimentazioni cliniche mira ad armonizzare i processi di presentazione, valutazione e supervisione delle sperimentazioni cliniche in tutta l'UE. Il CTIS consentirà di razionalizzare tali processi, garantendo all'UE di continuare ad attrarre la ricerca clinica.

Il sistema prevede un sito web pubblico contenente le informazioni dettagliate e gli esiti di tutte le sperimentazioni cliniche condotte nell'UE, migliorando in tal modo la trasparenza e l'accesso alle informazioni per i pazienti, gli operatori sanitari e altre parti interessate.

Periodo di transizione triennale

Il regolamento sulle sperimentazioni cliniche prevede un periodo di transizione di tre anni. Gli Stati membri utilizzeranno il CTIS subito dopo il lancio. Per un anno, fino al 31 gennaio 2023, i richiedenti

Lo sperimentatore

Un medico qualificato ai fini della sperimentazione clinica in un dato centro

- Sperimentatore **principale** di un gruppo entro lo stesso centro
- Sperimentatore **coordinatore** di uno studio multicentrico

Il promotore o sponsor

Una persona, società, istituzione oppure organismo che si assume la responsabilità di avviare, gestire e/o finanziare una sperimentazione clinica

- Monitorare attentamente lo studio → nomina un Monitor o CRA
- Assicurare la qualità (audit)
- Può delegare a Contract Research Organisation (CRO)

Il monitor Clinical Research Associate (CRA)

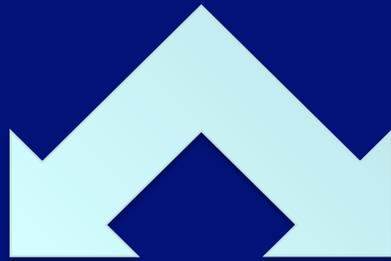
- Tramite tra sperimentatore e sponsor
- Responsabile del monitoraggio dello studio:
 - Comparsa di ADR
 - *Source data verification* (SDV)
 -

Data Safety and Monitoring Board - DSMB

Gruppo indipendente di esperti che monitorano i dati sulla sicurezza dei pazienti e sull'efficacia del trattamento mentre è in corso uno studio clinico.

Può raccomandare lo STOP precoce di un trial

SPERIMENTAZIONE CLINICA



Finanziata
dall'industria
farmaceutica

Spontanea o
indipendente

In definitiva...

L'eticità di uno studio è stabilita tramite un bilancio:

La ricerca medica che coinvolge soggetti umani può essere condotta solo se l'importanza degli obiettivi supera i rischi e gli oneri a carico dei soggetti di ricerca

Dichiarazione di Helsinki

Evidence-based medicine

“Medicina basata sulle prove di efficacia”

Si basa sulla valutazione dei migliori risultati della ricerca scientifica disponibili in ogni preciso momento e ottenuti mediante una valutazione critica degli studi esistenti.

Lo scopo è contribuire a somministrare terapie ottimali ai singoli pazienti con decisioni cliniche che sono il risultato dell'integrazione tra l'esperienza del medico e l'utilizzo esplicito e coscienzioso delle migliori prove scientifiche disponibili, mediate dalle preferenze del paziente.